

POINT OF CARE DIAGNOSTIC SYSTEMS

Publication number: JP2002502045T

Publication date: 2002-01-22

Inventor:

Applicant:

Classification:






- international: **G01N33/53; G01N21/27; G01N21/47; G06F19/00; G06Q50/00; G01N33/53; G01N21/25; G01N21/47; G06F19/00; G06Q50/00; (IPC1-7): G01N33/53; G06F17/60**

- European: **G01N21/47F2; G06F19/00M1L; G06F19/00M3R**

Application number: JP20000529682T 19990203

Priority number(s): US19980017901 19980203; US19980063497 19980420; WO1999US02282 19990203

Also published as:

 WO9939298 (A1-con
 WO9939298 (A1)
 EP1051687 (A1-corr)
 EP1051687 (A1)
 US6936476 (B1)

more >>

Report a data error he

Abstract not available for JP2002502045T

Abstract of corresponding document: **WO9939298**

Systems and methods for medical diagnosis or risk assessment for a patient are provided. These systems and methods are designed to be employed at the point of care, such as in emergency rooms and operating rooms, or in any situation in which a rapid and accurate result is desired. The systems and methods process patient data, particularly data from point of care diagnostic tests or assays, including immunoassays, electrocardiograms, X-rays and other such tests, and provide an indication of a medical condition or risk or absence thereof. The systems include an instrument for reading or evaluating the test data and software for converting the data into diagnostic or risk assessment information.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-502045

(P2002-502045A)

(43) 公表日 平成14年1月22日 (2002.1.22)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	T
G 0 6 F 17/60	1 2 6	G 0 6 F 17/60	1 2 6 G

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 140 頁)

(21) 出願番号 特願2000-529682(P2000-529682)
 (86) (22) 出願日 平成11年2月3日(1999.2.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成12年8月2日(2000.8.2)
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 9 / 0 2 2 8 2
 (87) 国際公開番号 W O 9 9 / 3 9 2 9 8
 (87) 国際公開日 平成11年8月5日(1999.8.5)
 (31) 優先権主張番号 0 9 / 0 1 7 , 9 0 1
 (32) 優先日 平成10年2月3日(1998.2.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)
 (31) 優先権主張番号 0 9 / 0 6 3 , 4 9 7
 (32) 優先日 平成10年4月20日(1998.4.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 アデザ・バイオメディカル・コーポレイション
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・94089、
 サニーベイル、エルコ・ドライブ・1240
 (72) 発明者 アンダーソン、エモリイ・ブイ
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・94506、
 ダンビル、キャニオン・オーク・レイン・
 2105
 (72) 発明者 ラボイント、ジェローム
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・94611、
 オークランド、ブルアード・ドライブ・
 6120
 (74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポイントオブケア診断システム

(57) 【要約】

患者に対する医療診断またはリスクアセスメントのためのシステムおよび方法が提供される。これらのシステムおよび方法は、救急処置室および手術室におけるような、あるいは迅速で且つ正確な結果が所望されるあらゆる状況におけるような、ポイントオブケアに利用されるべく構成されている。該システムおよび方法は、患者データ、特に、免疫学的アッセイ、心電図、X線およびその他の同様な検査を含むポイントオブケア診断検査またはアッセイにより得られるデータを処理し、且つ医学的な状態またはリスクの有無の指標を提供する。該システムは、検査データを読みまたは評価するための器具と、該データを診断またはリスクアセスメント情報に変換するためのソフトウェアとを含んでいる。

FP04-0361 (JP)
08.6.24
ALLOWED

【特許請求の範囲】

【請求項1】 診断またはリスクアセスメント検査により得られる結果を判定するためのポイントオブケアシステムであって、

ポイントオブケア検査と、

該検査により得られるデータを分析するための読み取り装置と、

検査により得られる結果を分析するためにプログラムされたソフトウェアとを具備するシステム。

【請求項2】 読み取り装置は、リーダヘッドを有する反射率読み取り装置であり、該反射率読み取り装置は、

リーダヘッドボディと、

発光ダイオードと、

発光ダイオードに光学的に結合された第1の光ファイバ束と、

光検出器と、

光検出器に光学的に結合された第2の光ファイバ束と、

リーダヘッドボディの開口と、

開口にS字状分布で配設された複数の光ファイバ伝導体の端部であって、該光ファイバ伝導体端部の第1の部分は、第1の光ファイバ束の光ファイバ伝導体からなり、且つ該光ファイバ伝導体端部の第2の部分は、第2の光ファイバ束の光ファイバ伝導体からなる光ファイバ伝導体端部と、を具備する請求項1に記載のポイントオブケアシステム。

【請求項3】 ポイントオブケア検査は、検査による結果を表示する検査ストリップを含み、且つ読み取り装置は、該ストリップを読み取るように適合されている請求項1に記載のシステム。

【請求項4】 読み取り装置は、反射率読み取り装置であり、

該反射率読み取り装置が、リーダヘッドとリーダハウジングとを具備し、

該リーダヘッドは、

リーダヘッドボディ、

発光ダイオード、

発光ダイオードに光学的に結合され、且つ発光ダイオードが形成する光を伝送

するように適合された第1の光ファイバ束、

反射光に応答して反射信号を生成すべく適合された光検出器、

光検出器に光学的に結合され、且つ光検出器への反射光の量を伝送するように
適合された第2の光ファイバ束、

リーダヘッドボディの開口、および

開口にS字状分布で配設された複数の光ファイバ伝導体の端部であって、該光
ファイバ伝導体端部の第1の部分は、第1の光ファイバ束の光ファイバ伝導体か
らなり、且つ該光ファイバ伝導体端部の第2の部分は、第2の光ファイバ束の光
ファイバ伝導体からなり、該複数の光ファイバ伝導体端部はさらに実質的に同一
平面上の関係をなすように配設される光ファイバ伝導体端部、

を有し、

該リーダハウジングは、

ハウジングボディ、および

検査装置を受け入れるべく適合されたカセットスロット、

を有する

請求項1に記載のポイントオブケアシステム。

【請求項5】 読み取り装置は、ソフトウェアサブシステムによって修正さ
れるプロセッサを含み、該ソフトウェアは、検査において生成されたデータを解
析するためのものである、請求項1に記載のシステム。

【請求項6】 読み取り装置は、ソフトウェアサブシステムによって修正さ
れるプロセッサを含む制御ユニットをさらに備え、該ソフトウェアは、検査にお
いて生成されたデータを解析するためのものである、請求項4に記載のシステム
。

【請求項7】 ポイントオブケア検査は、免疫アッセイである請求項1に記
載のシステム。

【請求項8】 検査は、状態を有するリスクまたは状態の診断を査定する請
求項1に記載のシステム。

【請求項9】 状態は妊娠関連のものであるか、または検査は受胎状態を査
定するものである請求項1に記載のシステム。

【請求項10】 状態は、不妊に関連するもの、神経性障害、心臓血管障害、炎症性障害、ウィルス性または細菌性の感染症、ホルモン性障害、代謝障害、あるいは遺伝的疾患である請求項1に記載のシステム。

【請求項11】 検査の結果は、定性的なものである請求項1に記載のシステム。

【請求項12】 検査の結果は、定量的なものである請求項1に記載のシステム。

【請求項13】 検査は、免疫アッセイ検査ストリップであり、該免疫アッセイの結果は、色の変化または反射率読み取り装置を用いて検出し得る他の特性により検出可能であり、そして読み取り装置は、反射率読み取り装置である請求項1に記載のシステム。

【請求項14】 免疫アッセイ検査ストリップは、

(a) サンプル塗布構成要素となる接合パッドと、

(b) 液体サンプルを該検査ストリップに沿って移送することができ、その上で免疫反応が生ずる固体支持体となる多孔性または吸水性部材と、

(c) 装置を通して液体を連続的に吸引させる吸収パッドとを具備し、

膜システムの物質が、単一の流体流通路を形成し、且つ検査ストリップは読み取り装置によって読み取られるべく構成された請求項13に記載のシステム。

【請求項15】 多孔性または吸水性部材は、検出ゾーンにおいて、目的のアナライトに結合する固定された捕捉抗体を備えている請求項14に記載のシステム。

【請求項16】 接合パッドは、拡散的に結合された抗体を備え、該抗体は、対象アナライトに結合され、且つ比色測定にまたは蛍光測定に検出可能な標識によって標識付けされている請求項8に記載のシステム。

【請求項17】 読み取り装置は、反射率読み取り装置である請求項1に記載のシステム。

【請求項18】 反射率読み取り装置は、前記検査ストリップの読み取りによって得た反射率信号を、サンプルにおけるアナライトの存在の判定に変換するデータ換算およびカーブフィッティングアルゴリズムを用いるデータ処理ソフト

ウェアを備えている請求項17に記載のシステム。

【請求項19】 免疫アッセイによる結果を判定する方法であって、

(a) 抗体の1つが比色測定で検出可能な標識で標識付けされたサンドイッチアッセイで、サンプルをアナライトに固有の抗体と反応させることによって、状態または状態を有するリスクを示す対象アナライトの存在について患者サンプルを検査することと、

(b) 反射率読み取り装置でアッセイにより生成された、アナライトの存在を示す信号を検出することと、

(c) データ換算およびカーブフィッティングアルゴリズムおよび／またはトレーニングされたニューラルネットワークを採用しているデータ処理ソフトウェアを用いて、検査ストリップを読み取ることによって得られる反射率信号を、サンプルにおけるアナライトの存在または不在または閾値濃度を示すデータに変換すべく、反射率信号から得たデータを処理することとを有する方法。

【請求項20】 結果は、定性的である請求項19に記載の方法。

【請求項21】 結果は、定量的である請求項19に記載の方法。

【請求項22】 データは、状態に関連するリスクを査定するまたは状態を診断するようにトレーニングされたニューラルネットワークに入力される請求項19に記載の方法。

【請求項23】 アナライトは、胎児のフィブロネクチン(fFN)である請求項22に記載の方法。

【請求項24】 状態は、妊娠に関連するか、または免疫アッセイは受胎状態を査定するものである請求項23に記載の方法。

【請求項25】 状態は、不妊関連の障害である請求項23に記載の方法。

【請求項26】 子宮外妊娠、子癇前症、不妊症、早産分娩、切迫分娩、分娩日陣痛誘発、羊膜破裂、または妊娠を含みあるいは例えば遡ってクラミジアまたはヘルペスの単体ウィルスのような生殖器の感染症を含む新生児に害を与えるかもしれない妊娠期間中に関する感染症のリスクを査定する請求項23に記載の方法。

【請求項27】 免疫アッセイは、サンプルにおける胎児のフィブロネクチン（fFN）を検出する請求項7に記載のシステム。

【請求項28】 リーダヘッドボディと、
発光ダイオードと、
発光ダイオードに光学的に結合された第1の光ファイバ束と、
光検出器と、
光検出器に光学的に結合された第2の光ファイバ束と、
リーダヘッドボディの開口と、
開口にS字状分布で配設された複数の光ファイバ伝導体の端部であって、該光ファイバ伝導体端部の第1の部分は、第1の光ファイバ束の光ファイバ伝導体からなり、且つ該光ファイバ伝導体端部の第2の部分は、第2の光ファイバ束の光ファイバ伝導体からなる光ファイバ伝導体端部と、
を備えたリーダヘッドを具備する反射率読み取り装置。

【請求項29】 アッセイ検査ストリップを読み取るように適合された請求項28に記載の読み取り装置。

【請求項30】 読みを診断パラメータに相関させるためのソフトウェアをさらに具備する請求項28に記載の読み取り装置。

【請求項31】 ソフトウェアは、判定支援システムを備えた請求項30に記載の読み取り装置。

【請求項32】 ソフトウェアはニューラルネットワークを備えた請求項30に記載の読み取り装置。

【請求項33】 実質的に同一平面上の関係をなして配設された複数の光ファイバ伝導体端部を含む請求項32に記載の読み取り装置。

【請求項34】 他の発光ダイオードと、
他の発光ダイオードに光学的に結合された第3の光ファイバ束と、
第3の光ファイバ束の光ファイバ伝導体からなる光ファイバ伝導体端部の第3の部分と、
をさらに具備する請求項28に記載の読み取り装置。

【請求項35】 光ファイバ伝導体端部における光ファイバ伝導体の間およ

び周囲に接合剤を含み、該接合剤は光ファイバ伝導体端部を前記S字状分布に保持する、請求項34に記載の読み取り装置。

【請求項36】 前記発光ダイオードは、第1の波長の光を放射するように適合され、且つ前記他の発光ダイオードは、第2の波長の光を放射するように適合された請求項35に記載の読み取り装置。

【請求項37】 イメージを含む検査ストリップの面を読み取る方法であって、

請求項1に記載の読み取り装置におけるリーダヘッドを、イメージを含む面を越えて第1の位置へ走査することと、

イメージを含む面から反射される光の第1の量を判定することと、

第1の波長の光で前記面を照射し、且つ前記面から反射される光の第2の量を判定することと、

第2の波長の光で前記面を照射し、且つ前記面から反射される光の第3の量を判定することと、

イメージの強度または形状に関連してパラメータを決定することとを有する方法。

【請求項38】 パラメータは、サンプルにおけるアナライトの量であり、そしてそれは反射された光の第1の量、反射された光の第2の量および反射された光の第3の量の関数である請求項37に記載の方法。

【請求項39】 方法は、読みをサンプルにおけるアナライトの量に相関させることにより、サンプルにおけるアナライトの量を判定するためのものである請求項37に記載の方法。

【請求項40】 前記面は、アッセイ検査ストリップを有する請求項37に記載の方法。

【請求項41】 前記第1の波長の光で照射することは、前記第1の波長の光で照射し、該第1の波長は、免疫アッセイ検査ストリップの全ての領域から実質的に均等に反射するように選択され、それによって前記光の第2の量は、免疫アッセイ検査ストリップを示すことを含む請求項37に記載の方法。

【請求項42】 前記第2の波長の光で照射することは、前記第2の波長の

光で照射し、該第2の波長は、免疫アッセイ検査ストリップの検査領域から実質的に最適に反射するように選択され、それによって前記光の第3の量は、免疫アッセイ検査ストリップの検査領域における標識の量を示すことを含む請求項37に記載の方法。

【請求項43】 アナライトは、胎児のフィブロネクチンである請求項38に記載の方法。

【請求項44】 サンプルにおけるアナライトの量を判定するのに用いるリーダーヘッドであって、

リーダーヘッドボディと、

発光ダイオードと、

発光ダイオードに光学的に結合された第1の光ファイバ束と、

光検出器と、

光検出器に光学的に結合された第2の光ファイバ束と、

リーダーヘッドボディの開口と、

開口にS字状分布で配設された複数の光ファイバ伝導体の端部であって、該光ファイバ伝導体端部の第1の部分は、第1の光ファイバ束の光ファイバ伝導体からなり、且つ該光ファイバ伝導体端部の第2の部分は、第2の光ファイバ束の光ファイバ伝導体からなり、該複数の光ファイバ伝導体端部は、さらに実質的に同一平面上の関係をなすように配設される光ファイバ伝導体端部と、を具備するリーダーヘッド。

【請求項45】 発光ダイオードに光学的に結合された第1の光ファイバ束は、発光ダイオードからの光を伝送するように適合され、

光検出器は、反射光に応答して反射信号を生成するように適合され、

光検出器に光学的に結合された第2の光ファイバ束は、光検出器へ反射光の量を伝送するように適合され、

複数の光ファイバ伝導体の端部は、開口内にS字状分布で配設され、該光ファイバ伝導体端部の第1の部分は、第1の光ファイバ束の光ファイバ伝導体からなり、且つ該光ファイバ伝導体端部の第2の部分は、第2の光ファイバ束の光ファイバ伝導体からなり、該複数の光ファイバ伝導体端部は、さらに実質的に同一平

面上の関係をなすように配設される、

請求項44に記載のリーダヘッドを具備する反射率読み取り装置。

【請求項46】 ハウジングボディと、

アナライトを計測するための検査装置を受け入れるべく適合されたカセットスロットと

を備えたリーダハウジングをさらに具備する請求項45に記載の読み取り装置。

【請求項47】 サンプルにおけるアナライトの量を判定するためのものである請求項45に記載の読み取り装置。

【請求項48】 検査装置は、免疫アッセイ装置である請求項45に記載の読み取り装置。

【請求項49】 ソフトウェアサブシステムによって修正されるプロセッサを含む制御ユニットをさらに具備する請求項45に記載の読み取り装置。

【請求項50】 ソフトウェアサブシステムによって修正されるプロセッサを含む制御ユニットをさらに具備する請求項46に記載の読み取り装置。

【請求項51】 前記プロセッサは、反射信号を検出し、且つそれに応答してアナライトの量を示す出力信号を発生するための手段を含む請求項49に記載の読み取り装置。

【請求項52】 ソフトウェアは、判定支援システムを備えた請求項50に記載の読み取り装置。

【請求項53】 判定支援システムは、ニューラルネットである請求項52に記載の読み取り装置。

【請求項54】 子宮頸腔のサンプルにおける胎児のフィブロネクチンの存在に結びつくリスクの判定または状態の識別を読み取るための方法であって、

子宮頸腔のサンプルを得て、それをラテラルフロー検査装置上で抗体と反応させ、サンプルにおけるfFNの存在を示す検査装置上のストライプを生成させるようにすることと、

リーダヘッドを備えた反射率読み取り装置によって、検査装置を越えて第1の位置へ該リーダヘッドを走査することにより、結果を読み取ることと、

イメージを含む前記面から反射される光の第1の量を判定することと、

第1の波長の光で前記面を照射し、且つ前記面から反射される光の第2の量を判定することと、

第2の波長の光で前記面を照射し、且つ前記面から反射される光の第3の量を判定することと、

サンプルにおけるFFNの量を判定することと
を有する方法。

【請求項55】 前記量を、妊娠に関連する状態の発現のリスク、状態の存在、または受胎状態に相関させることをさらに含む請求項54に記載の方法。

【請求項56】 状態は、子宮外妊娠、不妊症、早産分娩、子癰前症、切迫分娩、分娩日陣痛誘発、羊膜破裂および妊娠を含みあるいは例えば遡ってクラミジアまたはヘルペスの単体ウィルスのような生殖器の感染症を含む新生児に害を与えるかもしれない妊娠期間中に関する感染症からなるグループから選択される請求項55に記載の方法。

【請求項57】 イメージを分類する方法であって、
イメージを特定の程度の許容誤差内で、イメージを再構成するのに用いられ得る1組の求められたパラメータに換算することと、
求められたパラメータを分類手段に入力することと、
分類手段の出力に基づいてイメージの分類を判定することと
を有する方法。

【請求項58】 分類手段は、ニューラルネットワークである請求項57に記載の方法。

【請求項59】 イメージを1組の求められたパラメータに換算する手段は、
イメージを表わす複数のパラメータを含む数学的関数を規定することと、
イメージと数学的関数を用いたイメージの再構成との間の誤差を最小とする数値的手法を用いて、数学的関数のパラメータを最適化することと
を有する請求項57に記載の方法。

【請求項60】 イメージを1組の求められたパラメータに換算する手段は

イメージをトレーニングされたニューラルネットワークに入力することであって、ネットワークへの入力イメージを表わし、該ネットワークは、隠された要素の数が該ネットワークへの入力の数より少ない隠された層を有し、そしてネットワークの出力は、イメージの再構成を表わることと、

求められたパラメータを、トレーニングされたニューラルネットワークの出力値に設定することと

を有する請求項57に記載の方法。

【請求項61】 イメージを1組の求められたパラメータに換算する手段は

ニューラルネットワークを規定することであって、該ネットワークへの入力はイメージにおける点の座標であり、隠された層は複数の要素を含み、且つ該ネットワークの出力は、イメージにおける関連付けられた点の再構成を表わすことと

ニューラルネットワークを、ネットワーク出力とイメージとの間の誤差が、イメージ内の全ての点について最小化されるようにトレーニングすることと、

求められたパラメータをトレーニングされたニューラルネットワークの隠された層の重みにセットすることと

を有する請求項57に記載の方法。

【請求項62】 検査ストリップによる結果を判定するための方法であって

(a) 走査されたイメージを得るべく反射率読み取り装置で検査ストリップを走査することであって、信号がアナライトの存在を示すことと、

(b) 反射率信号により得られるデータを、検査ストリップの読み取りにより得られる反射率信号を、サンプルにおけるアナライトの存在または不在または閾値濃度の検査結果を示すデータに変換すべく、データ換算およびカーブフィッティングアルゴリズムおよび/またはトレーニングされたニューラルネットワークを採用しているデータ処理ソフトウェアを用いて、

イメージを、特定の程度の許容誤差内でイメージを再構成するのに使用し得る1組の求められたパラメータに換算することと、

求められたパラメータを分類手段に入力することと、
分類手段の出力に基づいて前記イメージの分類を判定することと
を含む処理により、
処理することと
を有する方法。

【請求項63】 分類手段は、ニューラルネットワークである請求項62に記載の方法。

【請求項64】 イメージを1組の求められたパラメータに換算する手段は、
イメージを表わす複数のパラメータを含む数学的関数を規定することと、イメージと数学的関数を用いたイメージの再構成との間の誤差を最小とする数値的手法を用いて、数学的関数のパラメータを最適化することと
を有する請求項62に記載の方法。

【請求項65】 イメージを1組の求められたパラメータに換算する手段は、
イメージをトレーニングされたニューラルネットワークに入力することであって、該ネットワークへの入力イメージを表わし、該ネットワークは、隠された要素の数が該ネットワークへの入力の数より少ない隠された層を有し、そしてネットワークの出力は、イメージの再構成を表わすことと、

求められたパラメータを、トレーニングされたニューラルネットワークの出力値に設定することと
を有する請求項62に記載の方法。

【請求項66】 イメージを1組の求められたパラメータに換算する手段は、
ニューラルネットワークを規定することであって、該ネットワークへの入力イメージにおける点の座標であり、隠された層は複数の要素を含み、且つ該ネットワークの出力は、イメージにおける関連付けられた点の再構成を表わすことと

ニューラルネットワークを、ネットワーク出力とイメージとの間の誤差が、イ

メージ内の全ての点について最小化されるようにトレーニングすることと、

求められたパラメータをトレーニングされたニューラルネットワークの隠された層の重みにセットすることと

を有する請求項62に記載の方法。

【請求項67】 データ処理のプロセスは、

(i) 未処理反射率データを換算することと、

(i i) データの第2のイメージを生成すべく換算されたデータをプロットすることと、

(i i i) 第2のイメージを、このイメージを規定するパラメータを生成すべく多項数学関数で表現することと、

(i v) 該パラメータを参照サンプルにより生成されたパラメータと比較し、それによって、陽性、陰性または数量の結果が得られることと

を有する請求項62に記載の方法。

【請求項68】 データは、

(i) 光漏れを補正すべく反射率の読みを任意に補正することと、

(i i) 比例計量式を用いて未処理反射率データを換算することと、

(i i i) 換算されたデータをプロットすることにより、検査データの第2のイメージを生成することと、

(i v) 第2のイメージを多項数学関数で表現し、このイメージを規定するパラメータを生成することと、

(v) カーブについての線形回帰を解くことにより、走査されたイメージと第2のイメージとを比較することと、

(v i) 検証された結果を得るべくカーブフィッティングの結果により得られるパラメータを検証することと、

(v i i) 臨床サンプルのピーク高さを参照サンプルと比較することにより、検証された結果を、陽性または陰性に分類することと

を有するプロセスにより処理される請求項62に記載の方法。

【請求項69】 データは、

(v i i i) 検証された結果を、医療診断またはリスクアセスメントを生成す

べく、判定支援システムに入力すること

をさらに有するプロセスにより処理される請求項68に記載の方法。

【請求項70】 データは、

(viii) 結果を、医療診断またはリスクアセスメントを生成すべく、判定支援システムに入力すること、

をさらに有するプロセスにより処理される請求項62に記載の方法。

【請求項71】 検査ストリップは、記号体系をさらに備えた請求項3に記載のシステム。

【請求項72】 記号体系は、アッセイの成果または結果に結びついた情報を備えた請求項71に記載のシステム。

【請求項73】 記号体系は、バーコードである請求項71に記載のシステム。

【請求項74】 記号体系を読み取る読み取り装置をさらに具備する請求項71に記載のシステム。

【請求項75】 検査によるデータを解析するための読み取り装置はまた、検査装置上の記号体系を読み取るべく適合されている請求項71に記載のシステム。

【請求項76】 記号体系をデコードするためのソフトウェアをさらに備えた請求項71に記載のシステム。

【請求項77】 アッセイは、免疫アッセイである請求項29に記載の読み取り装置。

【請求項78】 アッセイ検査ストリップ、および該検査ストリップ上に刷り込まれ、刻設されまたは添設された記号体系を読み取るように適合されている請求項29に記載の読み取り装置。

【請求項79】 面は、免疫アッセイ検査ストリップを有する請求項37に記載の方法。

【請求項80】 アッセイストリップは、アッセイ、それについての試薬の結果、または検査サンプルに帰結するデータに結びつく記号体系を有し、且つ該方法はさらに記号体系を読み取ることをさらに含む請求項40に記載の方法。

【請求項81】 適合は、読み取り装置を、検査装置に対するその高さに調整することを許容する請求項75に記載のシステム。

【請求項82】 リーダヘッドボディと、
2個の発光ダイオードと、
第1の発光ダイオードに光学的に結合された第1の光ファイバ束と、
第2の発光ダイオードに光学的に結合された第2の光ファイバ束と、
光検出器と、
光検出器に光学的に結合された第3の光ファイバ束と、
リーダヘッドボディの開口と、
開口にS字状分布で配設された複数の光ファイバ伝導体の端部であって、該光ファイバ伝導体端部の第1の部分は、第1の光ファイバ束の光ファイバ伝導体からなり、且つ該光ファイバ伝導体端部の第2の部分は、第2の光ファイバ束の光ファイバ伝導体からなる光ファイバ伝導体端部と、
を備えたリーダヘッドを具備する反射率読み取り装置。

【請求項83】 読み取り装置に挿入された検査装置上の記号体系を読み取るように適合された請求項82に記載の読み取り装置。

【請求項84】 検査装置に対するリーダヘッドの高さは、調整可能である請求項83に記載の読み取り装置。

【請求項85】 記号体系をデコードするためのソフトウェアをさらに備えた請求項83に記載の読み取り装置。

【請求項86】 記号体系は、バーコードである請求項83に記載の読み取り装置。

【請求項87】 如何なるアッセイシステムに対する制御をも展開し且つ使用する方法であって、

アッセイの複数の検査の実行を解析し、且つ該検査の実行の結果を得ることと、

結果を、結果のタイプによって分類することと、

各タイプの結果を表わすまたはその前兆となるパターンを識別することと
を有する方法。

【請求項88】 検査を実行し、且つその結果内に含まれるパターンを識別することと、

識別されたパターンに基づいて検査結果を分類することと

をさらに有する請求項87に記載の方法。

【請求項89】 検査結果は、識別されたパターンからの偏差に基づいて病気として分類される請求項87に記載の方法。

【請求項90】 分類は、パターン認識手段によりもたらされる請求項87～90のいずれか一項に記載の方法。

【請求項91】 パターン認識手段は、カーブフィッティング処置またはニューラルネットワークである請求項87～90のいずれか一項に記載の方法。

【請求項92】 パターンは、カーブである請求項87に記載の方法。

【請求項93】 アッセイにより得られるデータを、該アッセイの期待される結果に基づいて所定の数学的関数にフィットさせることと、

データを、実際のデータと期待されたデータとの間の適合の質に基づいて受け入れまたは拒絶することと、

を有する請求項87に記載の方法。

【請求項94】 データ処理のプロセスのステップ(b)は、

(i) 未処理反射率データを換算することと、

(i i) データの第2のイメージを生成すべく換算されたデータをプロットすることと、

(i i i) 第2のイメージを、このイメージを規定するパラメータを生成すべく多項数学関数で表現することと、

(i v) 得られたパラメータを検証することであって、該検証は、アッセイにより得られたデータを、特定のアッセイについての期待される結果に基づく所定の数学的関数にフィッティングすることにより達成されることと、データを、実際のデータと期待されたデータとの間の適合の質に基づいて受け入れまたは拒絶することと、

(v) パラメータを参照サンプルにより生成されたパラメータと比較し、それによって、陽性、陰性または数量の結果が得られることと、

を有する請求項62に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願)

この出願は、「POINT OF CARE DIAGNOSTIC SYSTEMS」と題され、Emory V. Anderson、Edward Nemec、Jerome Lapointe、Duane DeSieno、Ricardo Martinez、Gail Marzolf、Ronald Pong、Lynn Jones、Robert O. HussaおよびAndrew Senyeiにより1998年4月20日に出願されたアメリカ合衆国特許出願第09/063,497号、および「POINT OF CARE DIAGNOSTIC SYSTEMS」と題され、Emory V. Anderson、Edward Nemec、Jerome Lapointe、Duane DeSieno、Ricardo Martinez、Gail Marzolf、Ronald Pong、Lynn Jones、Robert O. HussaおよびAndrew Senyeiにより1998年2月3日に出願されたアメリカ合衆国特許出願第09/017,901号に対する優先権の利益を主張する。アメリカ合衆国出願については、この出願は、上に明らかにした出願の一部継続出願である。

【0002】

この出願は、また、「METHOD FOR DEVELOPING MEDICAL AND BIOCHEMICAL DIAGNOSTIC TESTS USING NEURAL NETWORKS」と題され、1996年2月9日にJerome LapointeおよびDuane DeSienoにより出願され、現在は放棄されているアメリカ合衆国特許出願第08/599,275号、「METHOD FOR SELECTING MEDICAL AND BIOCHEMICAL DIAGNOSTIC TESTS USING NEURAL NETWORK-RELATED APPLICATIONS」と題され、1997年2月7日にJerome LapointeおよびDuane DeSienoにより出願された同時係属中のアメリカ合衆国特許出願

第08/798, 306号、そして「METHOD FOR SELECTING MEDICAL AND BIOCHEMICAL DIAGNOSTIC TESTS USING NEURAL NETWORK-RELATED APPLICATIONS」と題され、1997年8月14日にJerome LapointeおよびDuane DeSienoにより出願された同時係属中のアメリカ合衆国特許出願第08/912, 133号、および1998年8月14日に提出されたやはり同時係属中のアメリカ合衆国特許出願第09/134, 636号にも関連している。これらの出願の主題は、国際PCT出願第WO 97/29447号および第PCT/US98/16891号にも記載されている。

【0003】

容認されているので、これら特許の各々およびアメリカ合衆国特許出願第09/017, 901号、第08/599, 275号、第08/798, 306号および第08/912, 133号の各々の主題は、引用により全体についてここに組み込まれる。アメリカ合衆国特許出願第08/912, 133号に対応する、公開された国際PCT出願第国際PCT出願第WO 97/29447号の主題も、引用により全体についてここに組み込まれる。各々1998年4月20日に提出された、アメリカ合衆国デザイン特許出願第29/086781号および第29/086799号も、引用によりここに組み込まれる。

【0004】

(技術分野)

本発明は、ポイントオブケア診断検査またはアッセイによるデータを含む患者の生化学および履歴データを用い、且つ医学的状態またはリスクの指標を与えるべく情報を処理して、患者に対する医療診断またはリスクアセスメントの提供を支援するシステムおよび方法に関する。

【0005】

(背景技術)

免疫アッセイデータの評価

結果が、色の変化または色の生成によって判定される診断の免疫クロマトグラ

フアッセイにおいて、結果は、一般に人間の目によって視覚的に検出される。人間の認知および判断が含まれた結果として、そのようなテスト結果の解釈の間には、色の変化または他の測定可能な信号が発生したか否か、およびそのような発生の度合いについて、かなりのばらつきがある。さらに、免疫アッセイの結果が陽性または陰性のいずれであるかという解釈には、多くの主観がかかわっている。このことは、結果が閾値に近い場合には特に明白である。ばらつきは、そのようなアッセイ検査の結果を数量化しようと試みられたときに、さらに拡大される。正確な結果は、確実な診断アッセイにとって重要であるであろう。

【0006】

全く客観的で、且つ免疫クロマトグラフおよび他のアッセイ検査結果の解釈に関する誤差を低減する技術を開発することが望まれている。それゆえ、ここでは、生化学および他の検査によるデータを客観的に査定するための、そしてそのようなデータを診断およびリスクアセスメントのために使用するためのシステム、方法、装置および器具を提供することを目的としている。ここでは、そのようなシステムに、判定支援の方法論を組み込み、且つそれによってその診断およびリスクアセスメントの能力を拡張することも目的としている。

【0007】

ここでは、患者のサンプルにおける胎児フィブロネクチン（fFN）レベルを検出し且つ計測するのに使用し、且つそのような情報を早産分娩、羊膜破裂およびその他の関連する疾患および妊娠を含みあるいは新生児に害を与えるかもしれない妊娠期間中に関する状態、例えば遡ってクラミジアまたはヘルペスの単体ウィルスのような生殖器の感染症などの、診断および査定に用いるためのシステムおよび方法を提供することも目的としている。

【0008】

（発明の概要）

患者の医療診断またはリスクアセスメントのためのシステムおよび方法が提供される。これらのシステムおよび方法は、救急処置室、手術室、病院研究所およびその他の臨床研究所、医院、野外において、あるいは迅速で且つ正確な結果が要求される如何なる状況におけるようなポイントオブケアに採用されるべく構成

されている。該システムおよび方法は、患者データ、特に、免疫アッセイ、化学アッセイ、核酸アッセイ、比色測定的アッセイ、蛍光測定的アッセイ、化学ルミネッセントおよびバイオルミネッセントアッセイ、心電図、X線およびその他の同様な検査を含む、ポイントオブケア診断検査またはアッセイによるデータを処理し、そしてその医学的状态またはリスクまたはその不在の指標を提供する。

【0009】

該システムは、検査データを読み取りまたは評価するための器具、およびデータを診断またはリスクアセスメント情報に変換するためのソフトウェアを含んでいる。ある実施形態においては、該システムは、患者サンプルおよび取得した患者データを解析するための、任意にハウジングに収納された検査ストリップのような検査装置を含んでいる。特別な実施形態においては、該装置は、強度値、標準カーブ、患者情報、試薬情報および他の同様な情報のような識別情報を、該検査装置に結びつけるのに用いられるバーコードのような記号体系を含んでいる。該システムにおける読み取り装置は、記号体系を読み取るのに任意に適合される。

【0010】

さらに、該システムは、データを評価するための、そしてまたそれに続く、文書および医療記録における情報を含む他の患者情報に統合することによるような、データのアセスメントのための、ニューラルネットワークのような、判定支援システムまたはシステム群を任意に含んでいる。全てのソフトウェアおよび器具構成要素は、1つのパッケージに含まれていることが好ましい。あるいはまた、該ソフトウェアは、ポイントオブケアで得られる検査データが、評価のための処理センタに電子的に送信され得るように、リモートコンピュータに収容されることも可能である。

【0011】

患者情報には、免疫アッセイのような物理的および生化学的な検査によるデータ、および他の処置によるデータが含まれる。該検査は、ポイントオブケアで患者に施され、データ信号を生成する電気的な反射率または透過率読み取り装置によるように、デジタル化し得るデータを生成する。該信号は、データ換算およ

びカーブフィッティングアルゴリズム、または、トレーニングされたニューラルネットワークのような判定支援システム、あるいはそれらの組合せを採用して、該信号を、医学的状态の診断または疾患のリスクの判定を助けるのに用いられるデータに変換するためのソフトウェアを用いて処理される。この結果は、アセスメントの改善または拡張のために、ニューラルネットワークのような第2の判定支援システムにさらに入力されるようにしても良い。

【0012】

特別な実施形態においては、患者サンプルにおける対象アナライトのレベルを検出し且つ計測し、結果のデータを解析し、そして診断またはリスクアセスメントを提供するためのシステムおよび方法が提供される。該システムおよび方法は、読み取り装置、特にコンピュータ支援読み取り装置、好ましくは反射率読み取り装置と組み合わせられたアッセイ装置、および好ましくはデータ換算およびカーブフィッティングアルゴリズムを採用し、トレーニングされたニューラルネットワークと任意に組み合わせられて、生体サンプルにおけるアナライトの存在または濃度を正確に判定するためのデータ処理ソフトウェアを含んでいる。好ましい実施形態において、該方法は、患者サンプルにアッセイを実行するステップ、反射率読み取り装置を用いてデータを読み取るステップ、およびデータ処理ソフトウェアを用いて反射率データを処理するステップとを含んでいる。特別な実施形態においては、該アッセイは、免疫アッセイである。好ましいソフトウェアは、データ換算およびカーブフィッティングアルゴリズムを採用し、トレーニングされたニューラルネットワークと任意に組み合わせられて、与えられたサンプルにおけるアナライトの存在または量を判定するためのデータ処理ソフトウェアを含んでいる。前記読み取り装置から得たデータは、それから、リスクアセスメントまたは医学的状态の診断を、出力として提供する医療診断システムによってさらに処理され得る。代替的な実施形態においては、前記出力は、そのようなデータを評価するようにトレーニングされたニューラルネットワークのような、後続の判断支援システムに対する入力として用いられ得る。

【0013】

好ましい実施形態においては、該アッセイ装置は、ラテラルフロー検査ストリ

ップであり、必要ではないが、好ましくは、ハウジングに收容され、読み取り装置により読み取られるように構成され、そして該アッセイはサンドイッチ免疫アッセイである。例えば、その1つの実施形態においては、患者サンプルは、その疾患、障害またはリスクを示す選択された対象アナライトに対する抗体に接触される。該抗体は、好ましくは物理的に検出可能な標識への結合により標識付けされ、対象アナライトを含むサンプルに接触することにより複合体を形成する。それから、抗体－アナライト複合体は、固体支持体上に固定された抗原に対する第2の抗体に接触する。該第2の抗体は、抗体－アナライト複合体を捕捉して、抗体－アナライト－抗体サンドイッチ複合体を形成し、結果として得られる該複合体は、固体支持体上に固定され、標識により検出され得る。検査ストリップは、それから、複合体における標識から信号が測定される、読み取り装置に挿入される。あるいはまた、検査ストリップは、サンプルの添加に先立って読み取り装置に挿入され得る。加えて、ハウジングは、該読み取り装置によって読み取られ、且つ該アッセイ装置および／または検査の実行に関するデータを含む、バーコードのような記号体系を含んでいてもよい。得られた信号は、好ましくはデータ換算およびカーブフィッティングアルゴリズムを採用し、トレーニングされたニューラルネットワークに任意に組み合わせられて、疾患または障害のリスクまたは存在を示す結果に相関のある、陽性または陰性の結果、あるいは該サンプルにおけるアナライトの濃度の定量的な判定を与えるべく、データ処理ソフトウェアを用いて処理される。この結果は、判定支援システムに任意に入力され、出力として医学的状态のリスクの拡張されたアセスメントを提供すべく処理され得る。全体の処置は、自動化されおよび／またはコンピュータ制御されるようにしてもよい。

【0014】

ある実施形態では、反射率読み取り装置は、検査装置上の記号体系を読み取るように適合される。該記号体系は、好ましくは、該装置における検査ストリップが読み取られ得るのと同様のやり方で読み取られるバーコードである。これらの実施形態においては、リーダヘッドは、バーコードを横切って段階的に走査する。該バーコードによって収集されるデータは、積分されたピーク情報に変換され

、且つ患者情報を含み特定の装置および／または検査実行または他の情報に関連する情報に関連するアルファニューメリック文字として解析される。多くの産業で知られているもののうちの如何なるバーコードも適用し得る。好ましい実施形態においては、Code 39 (Interface Mechanism, Inc., Lynnwood, WAの商標、例えば、アメリカ合衆国特許第4,379,224号、アメリカ合衆国特許第4,438,327号、アメリカ合衆国特許第4,511,259号参照) またはCode 128バーコード (例えば、アメリカ合衆国特許第5,227,893号参照) が用いられる。

【0015】

特定の実施形態においては、検出されるべきアナライトは、胎児フィブロネクチン (f FN) であり、得られる結果は、妊娠の陽性または陰性の指示または、子宮外妊娠、早産分娩、子癲前症、切迫分娩、分娩日陣痛誘発および羊膜破裂、および妊娠を含みあるいは新生児に害を与えるかもしれない妊娠期間中に關する、例えば遡ってクラミジアまたはヘルペスの単体ウィルスのような生殖器官の感染症のような感染症を含む、ある妊娠関連状態のリスクまたは受胎能力および不妊関連状態のリスクである。そうして、ここでは、ラテラルフロー検査装置を用いる高速 f FN 検査が提供される。

【0016】

いずれにしても、この検査は、これまで可能であった f FN ELISA (enzyme linked immunosorbent sandwich assay、酵素結合免疫吸着サンドイッチアッセイ) 検査と同様の臨床関連情報を、著しく短時間に且つポイントオブケアにおいて提供する。ここに提供される f FN 免疫学的アッセイは、ユーザに、子宮頸腔の綿棒サンプルを約20分で検査することを可能とする。ここに述べたように実施したときは、より正確なリスクアセスメントまたは診断のような付加的な情報を得ることができる。

【0017】

該システムは、ここに、妊娠期間中ずっと f FN の濃度を検出し且つ数量化し、そしてリスクを査定し、それに関する状態を検出する手段を提供する。ここで提供する読み取り装置と装置との組合せの感度により、f FN は、より低感度の

システムによっては検出されないときも含めて、妊娠期間中ずっと監視され得る。

【0018】

反射率読み取り装置および検査ストリップ装置も、ここに提供される。データを査定するためのニューラルネットも提供される。

【0019】

イメージを分類する方法も提供される。該方法は、イメージを、それによって前記イメージが所定の程度の許容誤差内で再構成され得る、1組の求められたパラメータに換算するステップと、該求められたパラメータを分類ニューラルネットワークに入力するステップと、分類ニューラルネットワークの出力に基づいてイメージの分類を判定するステップとを含んでいる。イメージを1組の求められたパラメータに換算する方法は、イメージを表わす複数のパラメータを含む数学的関数を規定することと、イメージと関数を用いたイメージの再構成との間の誤差を最小とする方法論を用いて数学的関数のパラメータを最適化することにより達成される。

【0020】

代替的な実施形態においては、イメージを1組の求められたパラメータに換算する方法は、イメージをトレーニングされたニューラルネットワークに入力することであって、ここで該ネットワークへの入力イメージを表わし、ネットワークの隠された層は隠された要素の数が該ネットワークに対する入力の数より少なく、そしてネットワークの出力は、イメージの再構成を表わすことと、そして求められたパラメータを、トレーニングされたニューラルネットワークの出力値に設定することにより達成される。

【0021】

その他の代替的な実施形態においては、イメージを1組の求められたパラメータに換算する方法は、ニューラルネットワークを規定することであって、ここで該ネットワークに対する入力イメージにおける点の座標であり、隠された層は複数の要素を含み、且つ該ネットワークの出力はイメージにおける関連付けられた点の再構成を表わすことと、ニューラルネットワークを、ネットワーク出力と

イメージとの間の誤差が、イメージ内の全ての点について最小化されるようにトレーニングすることと、求められたパラメータをトレーニングされたニューラルネットワークの隠された層の重みにセットすることにより達成される。

【0022】

前記方法に用いられるニューラルネットワークおよびコンピュータシステムも提供される。

【0023】

診断的検査結果の有効性を査定するための方法およびアッセイの制御を展開する方法も提供される。如何なるアッセイシステムについての制御を展開する方法は、アッセイの複数の検査の実行を解析し、且つ該検査の実行の結果を得るステップと、結果を、結果のタイプによって分類するステップと、そして各タイプの結果を表わすまたはその前兆となるパターンを識別するステップとを含んでいる。アッセイが実行されたとき、それによる結果は、代表パターンと比較され、そして、もしも該結果が、前記パターンから外れていれば、それらは廃棄され得る。パターンおよび分類は、カーブフィッティングルーチンおよびニューラルネットを含む如何なる判定支援システムによっても実施され得る。例えば、アッセイによるデータは、所定数の繰返しについての期待される結果に基づいて所定のカーブにフィットされる。もしも、アッセイの特定の実行についてのカーブが、許容し得る所定のフィットを越えて外れたら、該アッセイによるデータは除外される。カーブのデータは、如何なるタイプの検査についても生成され得るとともに、典型的には、少なくとも変数を包含する。例えば、ここに提供される f F N アッセイについては、読み取り強度に対するストリップ上での移動距離（通常、正規化される）についてのカーブまたは関数は、アッセイの多数の実行に基づいて生成される。アッセイの如何なる与えられた実行についても、強度に対する距離のカーブが、選定された所定の量だけ外れると、該アッセイが適正に行なわれなかったことを指示し、結果は、破棄されるべきである。もしも、該結果がカーブにマッチすると、そのときこれは、該アッセイが適正に行なわれたことを示す。このタイプのカーブフィッティングは、如何なるアッセイまたは検査についても実行され得るとともに、典型的には、カーブを生成するのに、少なくとも2つ

およびいくつかまでの変数またはパラメータを用いることができる。これは、ニューラルネットワークまたは他の判定支援システムを用いて実行される制御ステップを生成するかもしれない。

【0024】

(好ましい実施形態の詳細な説明)

規定

特に規定しない限り、ここで用いられる全ての技術的および科学的用語は、この発明が属する分野における当業者により一般的に理解されるのと同じ意味を有している。ここに引用した全ての特許および刊行物は、特に言及しない限り、そのまま全て引用により組み込まれる。このセクションにおける規定が他のところにおける規定と一致していない場合には、このセクションで説明した規定が支配するであろう。

【0025】

ここに用いられる限り、ポイントオブケア検査は、迅速な時間フレーム内でなされ得、それゆえ結果としての検査が、このシステムを採用していない比較し得る検査よりも速く実行される、リアルタイム診断検査を意味する。例えば、例示されるfFN免疫アッセイは、fFN ELISAアッセイよりも短時間で実行される（すなわち、約3～4時間未満で、好ましくは1時間未満で、より好ましくは2分の1時間未満で）。さらに、ここで提供される方法および装置によれば、高速に且つ医院、ベッドサイド、緊急ラボラトリ、救急処置室、あるいは他のそのような場所のような現場、特に迅速に且つ正確な結果が要求される場所で実行され得る。患者は存在し得るが、しかしそのような存在は要求されない。ポイントオブケアは、それに限定されないが、救急処置室、手術室、病院研究所およびその他の臨床研究所、医院、野外、あるいは迅速に且つ正確な結果が要求される如何なる状況下をも含んでいる。

【0026】

ここに用いられる限り、アンチfFN抗体は、fFNに選択的に結びつく抗体である。そのような抗体は、当業者には知られており、容易に分離され得る。

【0027】

ここに用いられる限り、検査ストリップは、その上で、イメージを形成したまたはそれからイメージが生成され得るような方法で、患者検査データまたは他のデータが生成され、記録されまたは表示される全ての手段を意味する。そのようなストリップは、それに限定されないが、ラテラルフロー装置のような免疫クロマトグラフ検査ストリップ、X線および配列ゲルからなるフィルムのようなX線フィルム、EKGプリントアウト、MRIの結果およびここに規定されたイメージを生成し、またはそれから生成し得る他のそのような手段を含んでいる。該ストリップは、読み取り装置、好ましくはここに提供される読み取り装置により走査しまたは読み取るように好ましくは適合される。「ストリップ」と称しているけれども、それは、長方形、3次元、円などの如何なる形状または幾何学構成からなっているとも良い。

【0028】

ここに用いられる限り、光ファイバに関するS字状パターン（ここでは、S様とも称されている。例えば図19参照）は、検査ストリップ上の線を横切る照明を最大化するために選択された、照明のS字形状または蛇状パターンを意味する。該パターンは、厳密にS字状ではないけれども、図19に描かれているように、そのパターンが、如何なる読みについてもさらなる領域を付加する手段を提供するようなパターンを意味する。この結果を達成する他の如何なるパターンもこの説明に含まれる。

【0029】

ここに用いられる限り、定量的結果は、絶対値または相対値の結果であり、定性的結果は典型的には陰性または陽性タイプの結果である。

【0030】

ここに用いられる限り、胎児限定抗原は、母体の血清、血漿、尿、唾液、汗、涙およびその他の体液中に、妊娠中の女性に独自に、または非妊娠女性に比して実質的に増大された量が存在する抗原を意味する。

【0031】

ここに用いられる限り、胎児フィブロネクチンは、胎盤、羊水、および胎児に接続された組織に見られる胎児に限定された抗原である。それは、成人のフィブ

ロネクチンとは構造的に異なる。胎児フィブロネクチンは、母体の血漿または血清には有意的な量は存在しない。胎児フィブロネクチンは、アンチフィブロネクチン抗体のような一般の結合抗体、またはアンチ胎児フィブロネクチン抗体のようなアンチ胎児限定抗原抗体により捕捉され得る。

【0032】

ここに用いられる限り、免疫アッセイは、胎児限定抗原のエピトープと優先的に結合する、第2の物質、結合相手、通常は抗体または抗原結合部位を有する他の物質に対する抗原の優先的な結合を用いるどのような方法として規定される。優先的な結合は、ここに用いられる限り、選択的な、そして概して特定の結合相手相互間の結合を意味し、10%未満、好ましくは5%未満の交差反応を行なう非特定の結合を示す。ここに提供される免疫アッセイの方法は、それに限定されないが、例えばサンドイッチ、競争、凝集または沈殿を含む当業者が知る如何なるものをも含んでいる。

【0033】

ここに用いられる限り、固体支持体は、それに抗体が結合される物質を意味する。種々の物質が該固体支持体として使用し得る。該支持体物質は、目的の分子の結合に対する支持体として動作し得るどんな物質も含む。そのような物質は、当業者に知られている。このような物質は、それに限定されないが、有機または無機のポリマー、天然のおよび合成のポリマーを含み、限定されないが、アガロース、セルロース、ニトロセルロース、酢酸セルロース、他のセルロース誘導体、デキストラン、デキストラン誘導体、およびデキストランコポリマー、他の多糖類、ガラス、シリカゲル、ゼラチン、ポリビニールピロリドン、レーヨン、ナイロン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブチレン、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリアミド、ビニルポリマー、ポリビニールアルコール、ポリスチレン、およびポリスチレンコポリマー、ジビニールベンゼンなどと架橋されたポリスチレン、アクリル樹脂、アクリレートおよびアクリル酸、アクリルアミド、ポリアクリルアミド、ポリアクリルアミド融合体、ビニールおよびアクリルアミドのコポリマー、メタクリレート、メタクリレート混合物およびコポリマー、種々の官能基を有する他のポリマーおよびコポリマー、ラテックス、ブチルゴム

および他の合成ゴム、シリコン、ガラス、紙、天然海綿、不溶性タンパク質、界面活性剤、赤血球細胞、金属、非金属、磁性材料、または他の商業的に入手可能な媒体を含む。

【0034】

ここに用いられる限り、読み取り装置は、検査ストリップのようなデータを検出しおよび／または定量化する器具を意味する。該データは、裸眼で視認できても良いが、視認できる必要はない。

【0035】

ここに用いられる限り、反射率読み取り装置は、蛍光またはあらゆる波長の電磁放射を含む反射光を用いて、検査ストリップを読み取るように適合された器具を意味する。反射率は、電荷結合ダイオード（CCD）などの光検出器または他の検出器を用いて検出され得る。ここに提供され且つ説明される、好ましい反射率読み取り装置は、検査ストリップを受け入れるように適合されたカセットスロット、発光ダイオード、光ファイバ、当該センシングヘッドを前記検査ストリップに沿って位置決めする手段を含むセンシングヘッド、光検出器出力を読み取り且つ発光ダイオードのオンおよびオフ動作を制御する制御回路、未処理のおよび／または処理されたデータを格納するメモリ回路、およびシリコンフォトダイオード検出器のような光検出器を含む。

【0036】

ここに用いられる限り、センシングヘッドは、反射された光または他の電磁放射を用いて、検査ストリップを読み取るように適合されたアセンブリを意味する。それゆえ、ここ提供される読み取り装置におけるセンシングヘッドは、光束を無作為に抽出して、検査ストリップに垂直な平面にファイバを配列したセンシングヘッドアセンブリの一部を意味する。

【0037】

ここに用いられる限り、色は、可視スペクトル内の電磁放射の相対的なエネルギー分布を意味する。色は、視覚的にまたは感光検出器のような装置を用いて査定し得る。

【0038】

ここに用いられる限り、色変化は、色の強度または色相における変化を意味し、あるいは、色が存在しない場合の色の出現、または色の消失であっても良い。

【0039】

ここに用いられる限り、「データ発掘システム」または「データにおける知識発見システム」とも称する判断支援システムは、典型的には、入力データを分類するようにトレーニングされ、それに続いて新たな入力データを用いてトレーニングされたデータに基づいて判定する、典型的にはコンピュータベースシステムである全てのシステムである。これらのシステムは、それに限定されないが、エキスパートシステム、ファジー論理、非線形回帰分析、多変量解析、判断ツリー分類器、ベイズの信頼ネットワークおよびここに例示したようにニューラルネットワークを含む。

【0040】

ここに用いられる限り、適応マシン学習プロセスは、データを使用して、前兆となる解を生成する全てのシステムを意味する。そのようなプロセスは、エキスパートシステム、ニューラルネットワーク、およびファジー論理によってもたらされるものを含む。

【0041】

ここに用いられる限り、エキスパートシステムは、そのタスクおよび論理ルールまたは該知識を用いる処置の知識に基づく、コンピュータベースの問題解決および判定支援システムである。知識および論理は、専門的技術の領域において人間のスペシャリストの経験によりコンピュータに入力される。

【0042】

ここに用いられる限り、ニューラルネットワーク、またはニューラルネットは、稠密に相互接続された適応処理要素からなる、並列コンピュータモデルである。ニューラルネットワークにおいて、該処理要素は、入力層、出力層および少なくとも1つの隠された層に構成される。適切なニューラルネットワークは、当業者には知られている（例えば、アメリカ合衆国特許第5,251,626号、第5,473,537号および第5,331,550号、Baxtによる「Use of an Artificial Neural Network for

the Diagnosis of Myocardial Infarction] Annals of Internal Medicine 115: 843 (1991年)、Baxtによる「Improving the Accuracy of an Artificial Neural Network Using Multiple Differently Trained Networks」Neural Computation 4:772 (1992年)、Baxtによる「Analysis of the clinical variables that drive decision in an artificial neural network trained to identify the presence of myocardial infarction」、Annals of Emergency Medicine 21:1439 (1992年)、そしてBaxtによる「Complexity, chaos and human physiology: the justification for non-linear neural computational analysis」Cancer Letters 77:85 (1994年) 参照。

【0043】

ここに用いられる限り、パーセプトロンまたは人工ニューロンとしても知られているかもしれない処理要素は、伝達関数に従って、複数の入力からの入力データを単一のバイナリ出力にマッピングする計算ユニットである。各処理要素は、その入力に受信された信号に乗算されて、重み付けされた入力値を生成すべく各入力に対応する入力重みを有している。該処理要素は、入力の各々の重み付けされた値を合計して、重み付け合計を生成し、それから伝達関数で規定される閾値と比較される。

【0044】

ここに用いられている限り、伝達関数は、閾値関数または活性化関数としても知られており、2つの異なったカテゴリを規定するカーブを生成する数学的関数である。伝達関数は、ニューラルネットワークで用いられる限り線形であっても良いが、より典型的には、2次、多項またはS字関数を含む非線形である。

【0045】

ここに用いられている限り、イメージは、データ点の多次元アレイであり、ここでは、各データ点は、数値、または一組の数値をあらわし、且つ各次元における近接する点の間には関連がある。各次元におけるインデックス値は、典型的には、位置または時間のような線形関係をあらわしているが、それらのタイプの関係に限定されない。TV（テレビジョン）フレームからの単一のデジタル化された走査線は、2次元イメージを想定するであろう。好ましい実施形態の場合には、イメージは、1組の1次元のピクセルを意味し、そしてそれは検査ストリップ上の色の強度をエンコードしている。

【0046】

ここに用いられている限り、イメージを分類することは、対象または状態をイメージに対応付けることである。フルーツのイメージは、イメージに示されたフルーツのタイプのままに分類されるであろう。好ましい実施形態においては、検査ストリップのイメージを分類することは、イメージの陽性または陰性状態への対応付けを意味する。

【0047】

ここに用いられる限り、イメージを再構成することは、数学的関数からイメージを生成することを意味する。イメージが数学的関数で表現されているときは、いくつかの要素に起因して表現に誤差が存在するであろう。

【0048】

ここに用いられる限り、バックプロップとしても知られているバックプロパゲーションは、ニューラルネットワークにおける、目標出力と実際の出力との間の誤差を訂正するトレーニング方法である。該誤差信号は、ニューラルネットワークの処理層を介して、処理要素の重みに、実際の出力を目標出力に近付けるべく変化を生じさせるようにフィードバックされる。

【0049】

ここに用いられる限り、クイックプロップ (Quickprop) は、Fahlmanによって提案され、開発され、そして報告されたバックプロパゲーション方法である (「Fast Learning Variations on

Back-Propagation: An Empirical Study
 J Proceedings on the 1988 Connection
 ist Models Summer School, Pittsburgh
 、 1988年、 D. Touretzky他、 eds.、 pp. 38-5
 1、 Morgan Kaufmann、 San Mateo、 CA、 およ
 び Lebriereと共に「The Cascade- Correlati
 on Learning Architecture」 Advances i
 n Neural Information Processing Syst
 ems 2、 (Denver、 1989年)、 D. Touretzky、
 ed.、 pp. 524-32. Morgan Kaufmann、 S
 an Mateo、 CA)。

【0050】

ここに用いられる限り、診断は、予測処理を意味し、その中では、疾患、障害
 、または他の医学的状態の治療の存在、不在、厳しさまたは進行が査定される。
 ここでの目的のために、診断は、治療による結果として生じる結論を判定するた
 めの予測処理も含むであろう。

【0051】

ここに用いられる限り、リスクは、特別な結論の可能性が査定される予測処理
 を意味している。

【0052】

ここに用いられる限り、患者または対象は、その診断が予期されるべき如何な
 るは乳類も含んでいる。人間は、好ましい対象である。

【0053】

ここに用いられる限り、生化学検査データは、あらゆる解析方法によるデータ
 をも意味する。該解析方法は、それに限定されないが、免疫アッセイ、核酸およ
 びタンパク質ベースのアッセイを含むバイオアッセイ、クロマトグラフィー、モ
 ニタからのデータ、およびイメージャ、脈拍数、体温、血圧、例えばEKG、E
 CGおよびEEG、バイオリズムモニタ、およびその他のそのような情報データ
 のような、計測および生命徴候および身体機能に関連するデータも含む。該解析

は、例えば、化学アナライト、血清マーカ、抗体、タンパク質、核酸およびサンプルを通して患者から得られるそのような物質を査定する。免疫アッセイは、ここに例示されているが、そのような例示は、意図した開示の範囲を限定しようとするものではなく、器具、特に反射率読み取り装置により読み取られる全ての検査ストリップおよび検査データに適用し得るものである。

【0054】

ここに用いられる限り、患者履歴データは、質問表形式によるような、しかし典型的には、そのようなデータが履歴的にわたるものである場合以外は、ここで用いるような生化学検査データを含まない、患者から得たデータを意味し、所望の解は、数値またはそれによって障害の診断が生成される結果である。

【0055】

ここに用いられる限り、実行は、24時間の期間内の少なくとも1つの陽性の参照例、陽性の対照例、陰性の対照例およびいくつかの臨床サンプルを含む1グループの検査を意味している。

【0056】

ここに用いられる限り、記号体系は、バーコードのような、検査装置に刻設されまたは印刷されたコードを意味する。記号体系は、ユーザにより知られているまたは設計されているどのようなコードであっても良い。記号は、リモートコンピュータ、メモリ、または他のそのような装置または手段に格納された情報に結びついている。例えば、各検査装置は、エンコードされた記号体系により、独自に識別され得る。ここでは、識別および他の情報が、検査ストリップが読み取られるときに、読み取り装置により読み取られるバーコードにエンコードされ得ることを予期している。代わりに、バーコードまたは他の記号体系は、当業者に知られているあるあらゆる読み取り装置により読み取られるようにしても良い。

【0057】

ここに用いられる限り、バーコードは、記号体系であり、典型的には、交互の暗色のバーと幅が変化する反射スペースのフィールドであり、アイテムに添設されまたは対応させられて、そのアイテムについての識別情報を提供する。バーコードは、反射するバックグラウンド上に配置することができ、且つ暗色バーと反

射スペースとのコントラスト、または反射率が、読み取り装置における光検出器に、記号中の該バーとスペースの間の推移を見分けることを可能とさせる。バーコードは、典型的には、レーザまたはLEDを用いて、電気光学的に走査され、結合されたコンピュータに伝送される信号を生成する。該コンピュータのメモリは、該アイテムに関連する識別情報をデジタル的に格納している。それによって、該アイテムは、そのバーコードにより自動的に識別され、追跡され、または該エンコードされたアイテムに関連して付加的な情報が格納された情報に加えられる。

【0058】

いくつかのバーコードフォーマットが利用可能であり、異なった目的に使用することができ、ここにおけるシステムまたは、工夫された1次元または2次元またはそれ以上の新たなものに使用するために適合され得る。例えば、多数の異なるバーコード記号体系が存在する。それらの記号体系は、UPC/EANコード、コード39、コード128、Codeabar、Interleaved 2 of 5およびその他多数、PDF 417、コード49、コード16Kのような2次元コード、マトリクスコード（データコード、コード1、Vericod）、グラフィックコード、および当業者に知られているあらゆる他のものを含む。ここでは、周知のコード39およびコード128のような1次元コードが好ましいが、2次元コード（例えば、アメリカ合衆国特許第5,243,655号および第5,304,786号参照）もここでの使用に適している。

【0059】

39バーコードは、データ入力システムのための完全なアルファニューメリックバーコードを提供する。このバーコードは、アイテムの識別にアルファニューメリックバーコードを提供する。このバーコードはアイテム識別のためのアルファニューメリックデータを用いるアプリケーションに特に有効である。39の構造は、オフセット印刷、凸版印刷、活字式インパクトプリンタ、ドットマトリクスプリンタ、およびオンインパクトのプリンティング装置を含む広く多様な技術によりプリントされることを可能としている。コード39は、最も広く使用されているアルファニューメリックバーコードである。それは多くの会社および産業

により標準のコードとして受け入れられている。「Specification
s for Bar Code Symbols on Transport
Packages & Unit Loads」と題されたANSI ドラフト
仕様書MH10. X-1981は、3つの異なるバーコード記号体系を記述して
いる。コード39は、ANSI仕様書では3-オブ-9コードと称されている。
さらに、Dep a eMIL-STD-1189、1982年1月4日付けにおい
ても39 (3 オブ 9 コードと称されている) が、ユニットパック、外側の
容器および選択された文書をマーキングするための標準の記号体系として規定さ
れている。

【0060】

コード39は、9ビットを含み、その少なくとも3つはいつも1である。コー
ド39は、大文字のアルファベットおよび数字(0~9)の文字、それに加えて
7つの特殊文字(一、.、 , *、\$, /、+および%)を含む、43文字のセ
ットをエンコードするのに用いられ得る。最初と最後の文字はいつもアスタリ
ク(*)である。コードは、狭いスペースおよび広いスペースと共に、狭いバー
および広いバーを用い、単一の文字に対するエンコードは、バーとスペースのパ
ターンにより作られる。コード構造は、(1つの要素は、バーまたはスペースで
占有される領域である)全体の9個の要素のうちの3個の広い要素で構成される
。9個の要素は、5個のバーと4個のスペースを含んでいる。

【0061】

コード128においては、全ての文字が11個のバーとスペースで構成され、
そして全ての128個のASCII文字、すなわち、数字、大文字および小文字
、句読点および制御コードがエンコードされる。選択すべき3つの異なる文字セ
ットが存在する。1つのセットは、全ての大文字および全てのASCII制御文
字をエンコードし、他の1つは、全ての大文字および小文字をエンコードし、そ
して第3は、全ての数字をエンコードする。特殊文字の使用により、単一のコー
ド記号の範囲内で文字セットの間の切り換えを可能としている。コード128は
、4個の異なるバーおよびスペースの幅を用いる。コード128記号にエンコー
ドされる各データ文字は、11の黒または白のモジュールにより作成される。該

11個のモジュールのうちから3個のバーと3個のスペースが形成される。異なる106個の3個のバー／3個のスペースの組合せが存在する。バーとスペースは、1と4の間のモジュール幅に変化させることができる。ストップ文字は、13個のモジュールにより作成される。該記号は、クワイエットゾーン（10×次元）、スタート文字、エンコードされたデータ、チェック文字、ストップ文字、および末尾のクワイエットゾーン（10×次元）を含む（例えば、アメリカ合衆国特許第5,262,625号）。

【0062】

バーコードを生成し且つ読み取るシステムは、容易に入手することができ、当該技術分野において周知である。

【0063】

ポイントオブケア診断およびリスクアセスメントシステム

ここに、ポイントオブケアに用いられ、ある医学的リスクを診断し且つ査定するためのシステムが提供される。該システムは、患者が、診察され且つ検査される現場でポイントオブケアで使用されるよう、そして該現場から離れた操作のために構成されている。

【0064】

該システムは、それに限定されないが、生化学検査データ、物理検査データ、履歴データ、および他のそのようなデータ、そして処理し且つ出力するための情報、好ましくは医療診断または疾病リスク指示に関連するデータを含む、患者データの形の入力を受け入れるように構成されている。該患者データは、医療記録または履歴のように、システム内に收容されていても良く、または医療検査または処置による信号またはイメージとして入力されてもよく、例えば免疫学的アッセイ検査データ、血圧の読み、超音波、X線またはMRI、あるいは他のあらゆる形式で導入される。特定の検査データは、デジタル化され、処理され、そして医療診断エキスパートシステムに入力され、そこでは、他の患者情報と統合される。該システムからの出力は、疾病リスクインデックスまたは医療診断である。

【0065】

好ましい実施形態においては、該システムは、患者データを読み取るための反射率または透過率読み取り装置、好ましくは反射率読み取り装置のような読み取り装置、該読み取り装置内で読み取られるように構成された検査装置、およびデータの解析のためのソフトウェアを含んでいる。該システムの例示される実施形態においては、読み取り装置は、ここに提供された反射率読み取り装置である。該読み取り装置と共に用いるように構成され、アルファニューメリック文字バーコードまたは他の機械読み取り可能なコードのような記号体系を任意に含んで、プラスチックハウジングに収められた検査ストリップ装置、および該検査ストリップから生成されたデータの解析のために構成されたソフトウェアもまた提供される。

【0066】

該システムは、FFNについての典型的な検査について説明されているが、この実施形態は例であり、そして該システム、特にリーダヘッドを有するシステムは、どのような適切なアッセイにも適合し得ることは理解されるべきである。

【0067】

アッセイ

どのようなアッセイも、このシステムおよび方法に使用することが意図されている。そのようなアッセイは、それに限定されないが、増幅および非増幅プロトコルを用いることを含む核酸検出、および、蛍光測定、ルミネッセント検出を含むクレアチン、ヘモグロビン、脂質、イオンのアッセイ、血液化学のような、比色測定または分光の検出によるあらゆるアッセイを含んでいる。光検出器またはガンマカウンタのような検出器によって検出され得る信号を生成し、あるいはそれから信号が発生され得る如何なる検査も、ここに提供されるシステムの一部として使用されることが意図されている。あらゆる波長が含まれようとしている。

【0068】

競合するおよび非競合の免疫アッセイを含む免疫アッセイは、患者サンプルにおけるアナライトの存在または量の判定に適するものに属し、ここに例示されている。免疫アッセイは、例として提供されており、ここに提供される方法および

システムは、患者検査データおよび他の検査データに対する広い適応性を有していると理解される。

【0069】

種々のプロトコルおよび標識を使用する、多数の異なるタイプの免疫アッセイが周知である。免疫アッセイは、同種の、すなわち単一のフェーズで実行されるものであっても、または異種であってもよく、そしてそこでは抗原または抗体が不溶性の固体支持体に結合され、その上でアッセイが実行される。サンドイッチまたは競合アッセイが実行されても良い。反応ステップは、同時に実行されても、または順次実行されても良い。閾値アッセイが実行されても良く、そこでは、アッセイが実行される前に、所定量のアナライトが捕捉反応物を用いてサンプルから除去され、そして指定された濃度を超えるレベルのアナライトのみが検出される。アッセイフォーマットには、それに限定されないが、例えば、ディップスティック、ラテラルフローまたは移動性フォーマットの免疫アッセイに加えて、検査チューブまたはウェル内、あるいは免疫クロマトグラフ検査ストリップ上で実行されるアッセイを含む。

【0070】

あらゆる知られている免疫アッセイ処置、特に、ここに述べたようにラテラルフロー装置と組み合わせて用いられるように適合され得るものが、ここに提供したシステムおよび方法に用いられ得る。

【0071】

検査装置

アッセイの結果を判定するための読み取り装置、好ましくは反射率読み取り装置との共に使用し得る如何なる装置も、ここに使用することが考えられている。例としての装置には、ラテラルフロー装置のような、好ましくは読み取り装置と共用するように適合されたハウジング内に収容された検査ストリップが含まれる。

【0072】

読み取り装置と組み合わせての使用に適合され得るような如何なる検査ストリップも、ここに提供されたシステムにおける使用が考えられている。当業者に知

られているようなそのような検査ストリップ装置（例えばアメリカ合衆国特許第5,658,801号、第5,656,502号、第5,591,645号、第5,500,375号、第5,252,459号、第5,132,097号および多くの他の例を参照）が、ここに述べるようなシステムにおいて、特にここに提供される読み取り装置との組合せで使用され得る。

【0073】

典型的には、これらの検査装置は、例えば、それに限定されないが、唾液、血液、血清、脳脊髄液、子宮頸腔サンプルのような生物学的なサンプルと共に用いることを意図している。バクテリアまたは虫によるような汚染について検査される食物サンプルのような他の生物学的なサンプルも意図している。

【0074】

対象アナライトは、それに限定されないが、核酸、タンパク質、ペプチド、例えばヒト免疫不全ウィルス（HIV）抗原、細菌感染を示す抗原、例えばサルモネラ菌および大腸菌、酵母菌または寄生虫の感染、アポリポタンパク質（a）およびリポタンパク質（a）、環境抗原、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）、E-3-G、インターロイキンおよび他のサイトカインおよび免疫修飾性タンパク質、例えばIL-6およびインターフェロン、核リボ核小片（snRNP）抗原、fFNおよび他の妊娠関連障害の指示物質、例えばIGF結合タンパク質-1などを含む。そのような抗原に対する免疫アッセイおよび他の検査が知られている（例えば、アメリカ合衆国特許第4,919,889号、第5,079,171号、第5,096,830号、第5,185,270号、第5,223,440号、第5,236,846号、第5,281,522号、第5,096,830号および第5,079,171号参照、さらに国際PCT出願第WO 93/09438号およびアメリカ合衆国特許第5,516,702号、国際PCT出願第WO 92/12426号およびアメリカ合衆国特許第5,554,504号も参照、そしてさらに国際PCT出願第WO 94/17405号または第EPA 0680607号も参照）、そして他のそのような検査は、当業者に知られている。

【0075】

免疫アッセイ検査ストリップ

「ストリップ」がここに述べられた読み取り装置と共に用いられるように適合され得る限り、アッセイを実行するためのあらゆる検査ストリップまたは媒体が、ここでは意図されている。好ましい実施形態は、液体流路を規定する膜システムを含む免疫アッセイ検査ストリップである。

【0076】

免疫アッセイを実行するために、ラテラルフロー検査免疫アッセイ装置は、ここにおいて好ましいものに属している。そのような装置において、膜システムは、検査ストリップに沿って単一の液体流路を形成する。膜システムは、免疫反応に対して固体支持体として作用する構成要素を含んでいる。例えば、多孔性のまたは吸水性のまたは吸収性の物質が、部分的に重なり合うストリップ上に配置されても良く、あるいは液体を該ストリップに沿って案内しようとする単一の物質が用いられ得る。膜物質は、プラスチックバックングのようなバックング上に支持されていてもよい。好ましい実施形態においては、検査ストリップは、プラスチックバックング上に支持されたガラスファイバパッド、ニトロセルロースストリップおよび吸収性セルロース紙ストリップを含む。

【0077】

対象アナライトに反応する抗体および／または検出可能標識システムは、固体支持体上に固定される。抗体は、吸着作用、イオン結合、ファンデルヴァールス吸着、静電結合により、または共有結合により、グルタルアルデヒドのような結合媒体を用いて検査ストリップに結合されていても良い。例えば、抗体は、シリンジポンプ、エアブラシ、セラミックピストンポンプ、あるいはドロップオンデマンドディスペンサのような標準的な分与方法を用いて、接合パッドおよびニトロセルロースストリップに塗布されても良い。好ましい実施形態においては、容積式セラミックピストンポンプディスペンサが、標識された抗体結合を含む目的のアナライトを結合する抗体を、ガラスファイバ接合パッドおよびニトロセルロースストリップに、縞状に付設するのに用いられる。

【0078】

検査ストリップは、例えば、砂糖、ポリビニールピロリドンのようなポリマー

または該検査ストリップに沿う移動を助けるための他の解放媒体によって、または非特定の結合場所を塞ぐべく水溶性の非免疫動物タンパク質、例えば牛亜科（BSA）を含むアルブミンや、他の動物タンパク質、水溶性ポリアミノ酸、あるいはカゼインによって、処理されても処理されなくても良い。

【0079】

ここに提供される典型的な免疫アッセイ検査ストリップは、図1に示される。該検査ストリップは、例1に詳細に説明されている。この検査ストリップは、ここに提供される方法およびシステムの例示を目的として提供されたものであり、免疫アッセイ検査ストリップ装置または例示された装置に対する応用を制限しようとするものではない。

【0080】

検査ストリップハウジング

検査ストリップまたは他のそのような媒体が、ここに提供される反射率読み取り装置のように、読み取り装置への挿入のためのような、読み取りに適するハウジング内に任意に収容されていても良い。該ハウジングは、アッセイ処置を妨げない、プラスチックまたは他の不活性物質を含むどんな適切な物質によって製造されていても良い。検査ストリップおよびハウジングアセンブリを含む典型的なアッセイ装置は図2～5に示されている。

【0081】

もしも、追跡および識別が望まれるならば、検査ストリップハウジングまたはその他の部分は、バーコードのような識別する、または識別可能な記号体系を含み得る。バーコードは、該アッセイ装置に関連するデータ、患者データ、検査実行、ロット番号、校正情報およびあらゆる情報に結合され得る情報を含み得る。

【0082】

例えば、ロット番号、有効期限、アナライトおよび強度値のような該装置に関連する情報、または、日付、反射率値、または他の同様の情報のような検査実行に関連する情報が、エンコードされ且つデータベースにおいて該装置に刻印されたバーコードに結合されるように結合され得る。適切な線の太さおよびスペーシングを提供するあらゆるバーコードシステムが使用され得る。コード39および

コード128は、バーコードシステムのうちで、このシステムに使用するのに適する。他の1次元のまたは多次元の（すなわち、2または3次元の）コーディングシステムが使用されまたは開発され得る。

【0083】

典型的な実施形態においては、コード39が用いられ、一例としてのバーコードは、図25に描かれている。該バーコードは、2個のアルファベットと、9個の数の文字とを含む11個のアルファニューメリック文字を含んでいる。最初および最後の文字は、コード39システムの規格の通り、アスタリスク（*）である。ロット番号は、製品苦情または質問を特定のロット番号にて追跡できるように、1個のアルファベットおよび4個の数字コードとして格納される。例示された実施形態では、第1の文字は製造月をあらわし、2番目は、製造年を示す数字であり、そして最後の3つは、ロット番号を示すインデックス値である。つまり、ロット番号「A8001」は、1998年1月に生産されたロットにおける最初の装置をあらわしている。次の、2文字（「01」）は、2個の数字（00～99）によるアナライトの識別をあらわしている。このことは、該システムで、100個までの異なるアナライトを使用することを可能とする。それによって対照例および患者サンプルが比較され得る参照閾値を設定する反射率強度値（00～99）が、次の2個の数字（「01」）として格納される。このことは、日常ベースにおける液体参照サンプルの実行の必要性を省く。図2および3は、任意にバーコード216および316をそれぞれ含むアッセイ装置を描いている。例示された実施形態では、期限切れの装置の使用を防止するため、カセット有効期限が、1個のアルファベットおよび1個の数字コードとして格納されている。与えられた例においては、期限コード「A9」が、1999年1月という有効期限をあらわしている。他のコードも容易に採用され、且つ他の情報が、所望に応じて、それにエンコードされ得る。

【0084】

抗体

例えばヒト化された、齧歯類のような動物を含む多クローン性のまたは単クローン性の抗体、または目的のアナライトを結合する、Fab断片のようなそのあ

らゆる断片を含むあらゆる抗体が、ここで使用するために考えられている。単クローン性および／または多クローン性の抗体を用いても良い。該抗体は特定の対象抗原に対して選択される。

【0085】

例えば、例示されたアッセイについて、アンチ胎児フィブロネクチン抗体が採用されている。マウス単クローン性アンチ胎児フィブロネクチン抗体は、胎児フィブロネクチンを検出するための標識付けされた抗体結合として用いられ、そして多クローン性ヤギアンチマウス抗体が、サンドイッチ複合体を形成すべく胎児フィブロネクチンを結合するために使用される。典型的な実施形態においては、胎児フィブロネクチンに複合化されていない標識付けされた抗体結合に結合される抗体は、検査ストリップ上に固定され、対照抗体として用いられる。そのような抗体は、当業者には知られており（例えばアメリカ合衆国特許第5,281,522号、第4,894,326号および第5,243,029号参照）、以下において議論される。

【0086】

標識に対する抗体の結合

検出可能標識を含む抗体結合は、目的のアナライトを結合するのに用いられても良い。抗体結合に用いられる検出可能標識は、蛍光性標識、化学ルミネセンス性標識、バイオルミネセンス標識、放射性標識、および酵素標識のような、直接的または間接的に固体支持体上で、読み取り装置、好ましくは反射率読み取り装置を用いて検出され得、そしてアッセイにおいて、検出されるべき反応物を他の化合物および物質と区別するのに使用することが可能な、どのような物理的または化学的標識でも良い。適切な抗体標識は、当業者には周知である。該標識は、限定されないが、反応により色を生成する酵素基質結合体、ラテックス粒子のような色づけされた粒子、コロイド性金属または金属またはカーボンゾル標識、蛍光性標識、および標識の集積によって検出されるリポソームまたはポリマー囊を含む。好ましい標識は、色付けされたラテックス粒子であり、そしてそれは周知であり、商業的に入手可能である。代替的な実施形態では、コロイド性の金が標識付け抗体結合に用いられる。

【0087】

標識は、粒子の表面に抗体の共有結合の付着を許可するカルボキシル基のような、官能基の付着によるように、結合される抗体に誘導されるようにしても良い。抗体が、周知の結合方法を用いて標識に結合されるようにしても良い。グルタルアルデヒドまたはカルボジイミドのような結合媒体が用いられても良い。標識は、化学的または物理的接合によって抗体に接合または結合されても良い。好ましい実施形態においては、カルボジイミド結合反応物、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDAC)が、抗体をラテックス粒子に結合するのに用いられる。結合反応物は、当業者には周知であり、如何なるそのような媒介物が使用されても良い。ラテックス粒子は、商業的に入手可能であり、且つ周知でもある(例えば、アメリカ合衆国特許第4,373,932号、第4,436,826号および第4,716,123号参照)。

【0088】

アナライトの計測

免疫アッセイを含むあらゆるアッセイ、特に比色測定的アッセイにて検出し得、そして障害に結びつけられ得るあらゆるアナライトは、ここでは対象として考えている。適切なアナライトは、アッセイにおいて、抗体のような特定の結合相手、または類似体のような競合体を伴って使用され得る。アナライトは、それに限定されないが、タンパク質、ハプテン、免疫グロブリン、酵素、ホルモン(例えば、hCG、LH、E-3-Gエストロン-3-グルクロニドおよびP-3-G(プロゲステロン-3-グルクロニド))、ポリヌクレオチド、ステロイド、リポタンパク質、ドラッグ、連鎖球菌、ナイセリア(Neisseria)およびクラミジアのような細菌性のまたはウィルス性の抗原、リンフォカイン、サイトカイン等を含んでもよい。多数の適切なアナライトは、引用によりここに組み込まれたアメリカ合衆国特許第5,686,315号に述べられている。例は、子宮頸腫サンプルにおける胎児フィブロネクチンの判定について提供されているが、ここに提供されたシステムおよび方法は、胎児フィブロネクチンの検出および計測に限定されず、特にそのための検査ストリップが開発され得るかまたはそのための検査ストリップが知られているあるどのような生化学検査にも適用する

【0089】

胎児フィブロネクチンの計測

典型的な実施形態においては、システムは、子宮外妊娠を含む妊娠、子癇前症、早産分娩または切迫分娩、羊膜破裂または妊娠を含み、あるいは例えば遡ってクラミジアまたはヘルペスの単体ウィルスのような生殖器の感染症などの、新生児に害を与えるかもしれない妊娠期間中に関する感染症のような状態の診断および予報に用いられる。胎児フィブロネクチンは、胎盤、羊水および胎児結合組織に見られる胎児に限定された抗原である。胎児フィブロネクチンは、妊娠に密接に結びついているので、子宮頸腔サンプルにおける胎児フィブロネクチンの存在の判定は、高く信頼できる妊娠の早期予兆である。また、妊娠当初の20週の間における子宮頸腔サンプルにおける胎児に制限された抗原の不在は、子宮外妊娠の指標である。死亡および女性についての死亡の主な原因である子宮外妊娠は、標準的な妊娠判定方法および検査を用いて、正常な妊娠とは容易に区別されない。切迫した予定日前の出産の判定は、早産幼児の新生児生存の増加に重要な決め手となる。妊娠12週過ぎの患者の子宮頸腔の分泌液サンプルにおける胎児フィブロネクチン(fFN)の存在は、妊娠女性における自然流産(12~20週)、早産分娩(20~37週)、予定日(37~40週)および遅産分娩(40週過ぎ)を含む切迫分娩のリスクに結びつくべきことを示している。加えて、子宮頸腔サンプルにおける胎児フィブロネクチンの存在は、妊娠の20週過ぎの分娩および羊膜破裂の増大したリスクの判定のための方法を提供する。羊膜の破裂の検出は、適正および不適正な分娩の区別のために重要であり、破裂が小さく、流出した羊水の容積が少ないときには、破裂はしばしば検出されない。ここでの方法およびシステムは、このような如何なる異常状態についてのリスクをも信頼性をもって査定し得る手段を提供する。胎児フィブロネクチンの検出についての免疫アッセイの処置は、例2に詳述される。

【0090】

fFNおよび細胞フィブロネクチンを計測するための検査ストリップ

子宮頸腔サンプルにおける胎児フィブロネクチンおよび細胞フィブロネクチン

のレベルを計測する方法は、知られており（アメリカ合衆国特許第4,919,889号、第5,079,171号、第5,096,830号、第5,185,270号、第5,223,440号、第5,236,846号、第5,281,522号および第5,468,619号参照）、そして種々の妊娠関連障害のための診断検査が可能であり（例えば、アメリカ合衆国特許第5,096,830号および第5,079,171号参照）、そしてその唾液におけるエストリオールのレベルは早産分娩のリスクと相関がある（国際PCT出願第WO 93/09438号およびアメリカ合衆国特許第5,516,702号では、早産分娩および羊膜破裂のリスクの指標としてサイトカインの使用を記述している）。ここに提供したシステムに組み込み得る他の検査は、羊膜の破裂に起因する膜分泌サンプルにおけるインシュリンのような成長因子結合タンパク質1（IGFBP-1）のレベルが、羊膜破裂の検出に用いられ得る検査（国際PCT出願第WO 92/12426号およびアメリカ合衆国特許第5,554,504号参照、および国際PCT出願第WO 94/17405号または第EPA 0680607号参照、ここでは早産分娩のリスクにおいて判定される切迫した早産分娩のリスクを判定する手段としての、女性からの子宮頸腔サンプルのIGFBP-1レベルの使用を記述している）を含んでいる。これらの方法は、ここに記述した免疫アッセイ検査ストリップおよび装置と共に用いるべく適合され得る。特に、子宮頸腔サンプルにおけるfFNを計測するための免疫アッセイ検査ストリップが提供される。

【0091】

胎児フィブロネクチンのための抗体

目的のアナライトを結合する抗体は、検出可能な標識に結合される。選択された抗体は、使用される特定の検査に依存するであろう。そのような抗体は容易に入手し得る。

【0092】

典型的な実施形態において、胎児フィブロネクチンが検出されるべき場合、青色染料を含むラテックス粒子に結合されるマウス単クローン性アンチfFN抗体（American Type Culture Collectionに承認

番号第ATCC HB 9018号として寄託された。アメリカ合衆国特許第4, 894, 326号も参照、またアメリカ合衆国特許第5, 281, 522号および第5, 243, 029号も参照) が使用されても良い。その他の実施形態においては、ヒトフィブロネクチンに対するヤギ多クローン性抗体がコロイド状の金の標識に結合される。

【0093】

実施形態においては、胎児フィブロネクチンと複合化しない標識付けされた抗体結合に接合する抗体は、対照抗体として用いられる。例えば、標識付けされた結合は、単クローン性アンチ胎児フィブロネクチン抗体、多クローン性ヤギアンチマウスIgG抗体が用いられる。

【0094】

抗体は、その当業者に知られている、あるいは公的に可能な情報源から取得された方法を用いて高められ且つ純化されても良い。例えば、腫瘍細胞ラインからの全分子腫瘍胎児フィブロネクチンに対して高められる、単クローン性抗体FD C-6 (American Type Culture Collection に承認番号第ATCC HB 9018号として寄託された。アメリカ合衆国特許第4, 894, 326号参照、また、Matsuura他による(1985年) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 82:6 517-6521も参照、さらにアメリカ合衆国特許第4, 919, 889号、第5, 096, 830号、第5, 185, 270号、第5, 223, 440号、第5, 236, 846号、第5, 281, 522号、第5, 468, 619号および第5, 516, 702号も参照) が用いられても良い。

【0095】

胎児フィブロネクチンアッセイ処置

胎児フィブロネクチンアッセイは、ここに提供されるシステムに用いるためのアッセイおよびその構成の例として提供される。

【0096】

アッセイの実施にあたり、子宮頸腫患者サンプルが取得される。該サンプルは、液体および微粒子固体を含んでおり、そして、それゆえアッセイ検査ストリッ

プに適用する前に濾過され得る。該サンプルは、繊維状の先端を有する綿棒、吸引器、吸引または洗浄装置、注射器、または尿または唾液を収集するための受動的な方法を含む身体のサンプルを取り出すための他のあらゆる方法を用いて、患者から取り出されても良い。特に、サンプルは、緩衝溶液内に抽出され、任意に例えば37℃に加熱され且つ濾過されても良い。胎児フィブロネクチンは、サンプル内で検出される実施形態においては、サンプルは、腎部の円蓋、子宮頸腔部または外部子宮頸管口近傍から、ダクロンまたは他の繊維状の先端を有する綿棒を用いて得られる。

【0097】

それからある量の検査サンプルが、生物学的なサンプルを移送するためのあらゆる公知の手段、例えば標準的なプラスチックピペットを用いて検査ストリップ(図1)に送られる。サンプルにおけるあらゆるアナライトは、標識付けされた抗体に結合し、且つ結果として得られる複合体は、検査ストリップに沿って移動する。その代わりに、サンプルが、混合物が検査ストリップに適用される前に、標識付けされた結合体に予め混合されていても良い。標識付けされた抗体-アナライトの複合体が、検査ストリップの検出ゾーンに入ったときに、そこに固定された抗体が、複合体に結合してサンドイッチ複合体を形成して、それによって色付けされたストライプを形成する。

【0098】

あらゆる、結合されていないラテックス-結合抗体は、第2の固定された抗体または結合体に結合し得る他の媒体によって、それが捕捉される制御ゾーン内へ移動し続け、それによって染料含有ラテックスビーズの集積による第2の色付けされたストライプを形成する。

【0099】

アッセイの結果は、ここに提供される読み取り装置およびソフトウェアを用いて査定される。最終的には、ここにおける迅速な検査が、これまで可能であった fFN ELISA (酵素結合免疫吸着サンドイッチアッセイ (ELISA)、例えばアメリカ合衆国特許第5,281,522号参照) 検査と同様の臨床関連情報を、著しく短時間で且つポイントオブケアにおいて提供する。この高速 fF

N免疫アッセイは、ユーザが子宮頸腔の綿棒サンプルを約20分で検査することを可能とする。20分高速fFN検査をfFN ELISAで得られるデータと比較したとき、0.68のカッパ係数が、95%の信頼区間[0.62, 0.76]と少なくとも約91.6%の全般的な一致が見出された。これらのデータは、ここに述べられるように反射率読み取り装置、およびデータ換算およびカーブフィッティングアルゴリズムまたはニューラルネットワークを採用したデータ処理ソフトウェアと組み合わされた、免疫アッセイ検査ストリップを含むシステムを用いて得られた。したがって、ここに述べるシステムは、ELISAに少なくとも両立性を有しているが、概して優れていて、より情報量が多い結果を提供する。

【0100】

読み取り装置

反射率読み取り装置、および濃度計および透過率読み取り装置を含む他の読み取り装置は、当業者には知られている（例えば、アメリカ合衆国特許第5,598,007号、第5,132,097号、第5,094,955号、第4,267,261号、第5,118,183号、第5,661,563号、第4,647,544号、第4,197,088号、第4,666,309号、第5,457,313号、第3,905,767号、第5,198,369号、第4,400,353号参照）。ここに記述されているように適切なソフトウェアとの組合せによるあらゆる読み取り装置は、記号体系、特にバーコードまたはクロマトグラフィック免疫アッセイ装置上または、DNAおよびRNAシーケンスゲル上の線のようなゲルまたはその写真イメージ上に生成される線およびストライプのようなイメージ、X線、心電図およびここで用いようとしている他のそのようなデータを、検出し且つイメージをデジタル化するのに用いられ得る。

【0101】

ここに提供される読み取り装置は、特にここに提供されているソフトウェアとの組合せにより、ポイントオブケア診断システムに用いることが好ましい。

【0102】

典型的な実施形態において、サンプルは、診断用免疫アッセイ検査ストリップ

に塗布され、色付けされまたは暗いバンドが生成される。検査ストリップの検査領域（または検出ゾーン）における色付けされた標識により反射された色の強度は、目的の濃度範囲について、検査されたサンプルに存在するアナライトの量に直接比例し、あるいはさもなければ相関を有する。

【0103】

生成される色強度は、本発明に従って、検査ストリップを読み取るように適合された読み取り装置、例えば反射率読み取り装置などを用いて読み取られる。検査ストリップの検査領域（または検出ゾーン）における色付けされた標識により反射される色の強度は、検査されるサンプルに存在するアナライトの量に直接的に比例する。言い換えれば、検査領域における暗い線は、アナライトのより多くの量を示し、それに対して検査領域における明るい線は、アナライトのより少ない量を示している。この実施形態によれば、生成される色強度、すなわち色付けされた線の暗さまたは明るさは、検査ストリップを読み取るように適合された読み取り装置、例えば反射率読み取り装置を用いて読み取られる。本実施形態に従って、読み取り装置により得られる反射率の計測は、以下に述べるようにサンプルに存在するアナライトの存在および／または量に相関を持つ。読み取り装置は、ストリップに沿って複数の読みを行い、以下に述べるように、サンプルに存在するアナライトの存在および／または量の指示である結果を生成するのに用いられるデータを得る。システムは、障害、状態またはそのリスクの存在のデータにも相関を持つ。

【0104】

任意には、検査ストリップの読み取りに加えて、読み取り装置は、検査ストリップまたはハウジング上に存在し、検査ストリップ装置および／または検査結果および／または患者、および／または試薬または他の所望の情報に関連する情報をエンコードするバーコードのような記号体系の読み取りに適合されていても良い。典型的には、結合された情報は、リモートコンピュータデータベースに格納されるが、手動的に格納されることも可能である。他の実施形態においては、記号体系は、装置が使用され、且つその情報がエンコードされたときに、刻印されるようにすることもできる。

【0105】

図6を参照すると、読み取り装置600の典型的な実施形態が、そのカセットスロット602に挿入される図2Aに示すような免疫アッセイ装置200と共に示されている。カセットスロット602は、免疫アッセイ装置200を受け入れるように適合されており、読み取り装置600内に支持されたリーダヘッドアセンブリ（図示されていない）は、免疫アッセイ装置上の免疫アッセイ検査ストリップおよび任意にバーコードとして例示される記号体系を読み取るように適合されている。そのような読み取りは、免疫アッセイ装置200における検査ウィンドウ214、およびもし存在すれば例示されたバーコード216のような記号体系を含む、該装置を横切るリーダヘッド（図示されていない）の走査によって、そして光を免疫アッセイ検査ストリップのバーコードおよび／または検査部位および制御部位上に向ける処理において実行される。免疫アッセイ検査ストリップのバーコードおよび／または検査部位および制御部位から反射され戻されるそのような光の量が、装置を横切ってリーダヘッドが走査することによって計測される。

【0106】

10個の数字キー（電話のキーパッドの場合と共通するような、アルファベットの文字で標識付けされている）、デリートキー、スペースキー、エスケープキー、プリントキー、エンターキー、および上下左右の矢印キー、「**「**」または「**」**」または「**／**」およびその他、ユーザにより望まれる付加的な文字を含むデータ入力キーパッド604も示されている。データ入力キーパッド604は、読み取り装置600のオペレータにより、識別情報を入力し、制御検査パラメータを入力し、検査を開始および終了させるなどを行うために用いられ得る。読み取り装置600内に収容された処理ユニット（図示されていない）は、キーパッドに応答し、且つ以下に記述されるように適切なソフトウェアサブシステムにより処理ユニット内のプロセッサに加えられる変更に従って、データ解析機能を実行する。

【0107】

図6には、液晶表示画面606も示されている。液晶表示画面606は、処理

ユニットからの出力データを受信し、且つそれを該読み取り装置600のオペレータのために表示し、それは検査の結果、エラーメッセージ、命令、トラブルシューティング情報等の表示を含む。

【0108】

次に、図7を参照すると、図6の免疫アッセイ読み取り装置600の1つの実施形態の下側ハウジング702の斜視図が、そこに配置されたリーダヘッドアセンブリ704、および下側ハウジング702の前縁におけるカセットスロット602に挿入された免疫アッセイ装置200と共に示されている。下側ハウジング702の前縁に配置されたカセットスロット602は、それを通して免疫アッセイ装置200が挿入され、免疫アッセイ検査ストリップから反射された光を計測するために、読み取り装置600内に案内される開口を提供する。読み取り装置のいくつかの実施形態において、読み取り装置は、検査ストリップまたは装置に対して、刻印され、彫刻されあるいは添設されたバーコードのような記号体系を付加的に読み取るように適合される。

【0109】

免疫アッセイ装置200は、下側ハウジングのカセットスロット602に挿入され、リーダヘッドアセンブリ704上のリーダヘッド706は、装置200上に直接的に配置される。リーダヘッド706内の光ファイバの長手方向（すなわち主たる）軸は、検査ストリップ、および任意に刻印され、彫刻されまたはさもなければ装置上に添設された記号体系を含む装置の面に垂直である。

【0110】

代わりに、リーダヘッド706が少なくとも回転において固定されていても良く、そして免疫アッセイ装置200は、カセットスロット602内に挿入された後に、リーダヘッド706内の光ファイバの長手方向（すなわち主たる）軸は、該読み取り装置によって読み取られるべき装置の面に対して垂直となるような位置に移動されても良い。

【0111】

次に、図8を参照すると、下側ハウジング702、免疫アッセイ装置200、カセットスロット602、およびステッパモータ802の上面図が示されている。

。図からわかるように、下側ハウジング702に挿入された後に、免疫アッセイ装置200は、リーダヘッドアセンブリの一部をなすステッパモータ802と一直線となるように配置される。ステッパモータは、免疫アッセイ装置200の例示されたバーコード216および／または検査ウィンドウ214のような記号体系を横切って、リーダヘッド706を走査させるのに用いられる。

【0112】

読み取り装置の1つの実施形態が、図9に示される。下側ハウジング702、免疫アッセイ装置200、ステッパモータ802、アクチュエータホイール902、リーダヘッド706および免疫アッセイ装置200の記号体系（バーコード）216および／または検査ウィンドウ214を横切ってリーダヘッド706を走査させるため、リーダヘッド706を免疫アッセイ装置200の主軸に平行に移動させるための結合が示されている。

【0113】

免疫アッセイ検査ストリップを読み取るために、リーダヘッドは、検査ストリップから約0.010インチ（約0.025cm）の均一な距離内に配置される。免疫アッセイ装置200がカセットスロット602内にスライドしたとき、アクチュエータホイール902およびアクチュエータスプリング（図示されていない）は、免疫アッセイ装置200のハウジング202内で免疫アッセイ検査ストリップの約0.010インチ（約0.025cm）の範囲内に、リーダヘッド706を下降させるべく一緒に動作する。リーダヘッド706を、免疫アッセイ検査の0.010インチ（約0.025cm）の範囲内の位置に動かすため、リーダヘッド706は、リーダヘッドアセンブリの部位に沿って旋回させられる。免疫アッセイ検査ストリップの0.010インチ（約0.025cm）の範囲内の位置に配置する前に、免疫アッセイ装置200が、免疫アッセイ読み取り装置600に挿入され、またはそれから除去される間、リーダヘッド706が退避位置、すなわち、上昇位置にあり、免疫アッセイ装置200は、リーダヘッド706を免疫アッセイ装置200にぶつかることなく、免疫アッセイ読み取り装置600内に挿入させるまたはそれからはずすことができる。

【0114】

免疫アッセイ装置200がカセットスロット602内に挿入されたとき、それは、アクチュエータホイール902に接触し、そしてリーダヘッドアセンブリのキャリッジアセンブリを、リーダヘッド706が免疫アッセイ検査ストリップの0.010インチ（約0.025cm）以内となるように退避位置から下降させる。

【0115】

免疫アッセイ装置200の挿入は、アクチュエータスプリングに圧力をかけることにより、アクチュエータホイールをポップアップさせ、キャリッジアセンブリを退避位置から下降させる。

【0116】

免疫アッセイ装置200は、それが止まるまでカセットスロット602に押し込まれる。一旦挿入されると、免疫アッセイ装置200、アクチュエータホイール902、およびアクチュエータスプリングは、リーダヘッド706が、ステッパモータ802により免疫アッセイ装置200の検査ウィンドウ214を横切ってステップ動作する間、適正位置に固定され続ける。言い換えれば、免疫アッセイ検査ストリップの走査の間、リーダヘッド706のみが移動する。

【0117】

あるいはまた、免疫アッセイ装置200は、それが止まるまでカセットスロット602に押し込まれる。一旦挿入されると、免疫アッセイ装置200は、免疫アッセイ装置200を緩やかな上昇させることにより、リーダヘッド706の0.010インチ（約0.025cm）以内になるまで回転して上昇されるようにしても良い。免疫アッセイ装置200の緩やかな上昇により、リーダヘッドアセンブリのベースは、キャリッジアセンブリおよびリーダヘッド706に向けて旋回上昇されて、免疫アッセイ検査ストリップをリーダヘッド706の0.010インチ（約0.025cm）以内に位置決めする。それから、リーダヘッド706は、ステッパモータ802により免疫アッセイストリップの検査ウィンドウ214を横切ってステップ動作する。言い換えれば、この代替案によれば、免疫アッセイ検査ストリップの走査の間、リーダヘッド706のみが移動し、且つリーダヘッド706は、免疫アッセイ検査ストリップの走査の間のみ移動する。

【0118】

免疫アッセイ装置200のカセットスロット602への挿入に先立ち且つ走査に先立って、リーダヘッド706は、免疫アッセイ装置200の検査ウィンドウ214のほぼ半分横切ったところ（中間に）にそれを位置させる点に位置決めされる。読み取り装置600への装置200の挿入の後、オペレータがキーパッド（図6参照）の走査キーを押下したとき、リーダヘッド706はこの位置からステッパモータ802に向かって、マイクロスイッチが作動されるまで移動される。一旦マイクロスイッチが作動されると、リーダヘッド706は、それから検査ストリップの走査が開始されるいわゆる「ホーム」ポジションにある。一旦走査が開始すると、リーダヘッド706は、ホームポジションから検査ウィンドウ214を横切って進む。このように、リーダヘッド706は、ステッパモータから離れカセットスロット602に向かう方向、すなわち図9に示される左方向に走査する。免疫アッセイ検査ストリップの走査の間のリーダヘッド706の全体の行程は、0.452インチ（約1.15cm）であり、それは、数で226に相当する0.002インチ（約0.0051cm）ステップで達成される。ステップ毎に一組の読みが取得され、読みの各組は暗い読み、第1の明るい読みおよび第2の明るい読みを含んでいる。

【0119】

次に、図10を参照すると、リーダヘッドアセンブリ1000が示されている。図示されているのは、アクチュエータスプリング1002、アクチュエータ1004、ベース1006、ステッパモータ802、アクチュエータホイール902、ロータアーム1008、およびリーダヘッド706である。ピボットポイント1010も図示されており、リーダヘッド706、ステッパモータ802、アクチュエータホイール902、アクチュエータスプリング1002、およびロータアーム1008を含むキャリッジアセンブリ1012は、読み取り装置600に対する免疫アッセイ装置200の挿入および取り出しのための上昇位置を想定し、且つ免疫アッセイ装置200の検査ウィンドウ214を横切るリーダヘッド706の走査のための降下位置を想定して旋回する。

【0120】

次に、図11を参照すると、図示されているのは、図10のリーダヘッドアセンブリのリーダヘッド706の側面図である。図示されているのは、第1の発光ダイオード(LED)1102、第2の発光ダイオード(LED)1104、光検出器1106、リーダヘッド開口1108、および取り付け孔1110である。

【0121】

次に、図12を参照すると、図10のリーダヘッドアセンブリ1000の逆の角度からの側面図が示されている。図示されているのは、ステッパモータ802、ベース1006、取り付け孔1202、およびリーダヘッド706がそこに取り付けられる取り付けブラケット1204である。

【0122】

次に、図13を参照すると、図11のリーダヘッド706の逆の視点での側面図が示されている。取り付け孔1110、およびリーダヘッド開口1108が見られる。

【0123】

次に、図14を参照すると、図10のリーダヘッドアセンブリ1000の退避位置をとった状態の側面図が示されている。図示されているのは、アクチュエータスプリング1002、アクチュエータアーム1004、ステッパモータ802、リーダヘッド706、リーダヘッド支持ブラケット1204、それらの構成要素が回転する中心となるピボット1010、およびそれらの構成要素の回転に関連するベース1006である。

【0124】

図からわかるように、アクチュエータアーム1004、アクチュエータスプリング1002、ステッパモータ802、リーダヘッド706、リーダヘッド取り付けブラケット1204、およびリーダヘッド706を支持し且つ走査させるために用いられるメカニズムは、装置200における検査ストリップ214が、リーダヘッドの開口1108の0.010インチ(約0.025cm)以内に配置されるように構成される。そのような結果に適する如何なる構成も本実施形態に採用され得る。

【0125】

例において示されている、アクチュエータアーム1004、アクチュエータスプリング1002、ステッパモータ802、リーダヘッド706、リーダヘッド取り付けブラケット1204、およびリーダヘッド706の支持および走査のために用いられるメカニズムは、示された変形例に従って、免疫アッセイ装置200が読み取り装置600から取り外されたときおよび／または免疫アッセイ装置200が読み取り装置600に対して挿入されつつある、または取り外されつつあるときの場合のように、ピボット1010上で回動されて示されている。

【0126】

次に、図15を参照すると、図11のリーダヘッド706の側面図が示されている。図示されているのは、開口1108および第1の発光ダイオード1102である。

【0127】

次に、図16を参照すると、図10のリーダヘッドアセンブリ1000の端面図が示されている。図示されているのは、ステッパモータ802、ベース1006、およびアクチュエータアーム1004である。

【0128】

代替的な実施形態においては、読み取り装置は、バーコードのような記号体系を読み取るように適合されている。そのように適合された読み取り装置の典型的な実施形態は、図24に示されている。この実施形態においては、装置カセット2402が読み取り装置に挿入されたとき、それは、スプリングステージ2404上に位置する。装置300（図2Bに示される）のカセットスロット602への挿入に先立ち、且つ走査に先立って、リーダヘッド2406は、読み取り装置に挿入されたままの状態、それを装置の前縁からほぼ0.125インチ（約0.32cm）に置く点に配置される。

【0129】

図2Bに示されるように、装置は、装置の上面の外縁に沿ってバーコードの両側にガイドリッジ318を含んでいる。リーダヘッド2406は、ステッパモータ2414のシャフト2408によって移動され、ステッパモータから離れてカ

セットスロット2412に向かう方向に走査する。リーダヘッド2406は、バーコード2410上で装置に沿って移動するので、ガイドリッジ2412は、リーダヘッドアセンブリに接触し、且つバーコード2410が読み取られるときに、バーコード2410の上方0.010インチ(約0.025cm)の距離にリーダヘッド2406を維持させるためスプリングステージ2404を3°だけ圧縮する。バーコード2410が読み取られた後に、リーダヘッドアセンブリ2406はガイドリッジ2412から離れ、スプリングステージ2404は水平位置(0°)に戻り、そしてリーダヘッド2406は、検査ストリップを読み取るために0.010インチ(約0.025cm)の距離に再配置される。バーコードのような記号体系を読み取るときに、読み取り装置は、1インチ(約2.54cm)あたりほぼ125~500ステップ、好ましくは、1インチ(約2.54cm)あたり約250ステップの走査解像度において、ほぼ0.002~0.008インチ(約0.005cm~約0.02cm)の間のステップで移動される。ステップあたり一組の読みが採取され、各セットの読みは、暗い読み、第1の明るい読みおよび第2の明るい読みを含む。これらの代替案のうちの1つが用いられるか否か、またはその多くの変形のいずれかまたはバーコードのような検査ストリップ記号体系の例えば0.010インチ(約0.025cm)の上述した距離以内に、リーダヘッドを位置させるために、当業者の能力の範囲で容易に生成できる多くの他の可能性のある実施形態のいずれかが用いられるか否かにかかわらず、適切なメカニズムがそのような位置決めを実現すべく採用されることが好ましい。

【0130】

次に、図17を参照すると、図示されているのは、リーダヘッドの典型的な実施形態の部分断面側面図である。図示されているのは、第1の発光ダイオード1102、第2の発光ダイオード1104および光検出器1106である。開口1108および取り付け孔1110も示されている。LED1102、1104の各々および開口1108の間を結合する、第1および第2の光ファイバ束1702、1704が示されている。同様に、開口1108および光検出器1106の間を結合する第3の光ファイバ束1706が示されている。第1および第2の光

ファイバ束1702、1704は、第1および第2のLED1102、1104からの光をそれぞれ開口1108へ伝導する。第3の光ファイバ束1706は、開口1108からの光を光検出器1106へ伝導する。そのような光に応答して、光検出器は、反射信号、例えば反射光の量を指示する電圧を生成する。それから、電気信号は、当業者に一般的に知られているいずれかの方法を用いて処理され、且つデジタル信号に変換される。

【0131】

次に図18を参照すると、図示されているのは、図17の開口1108の詳細な部分断面図である。図17の光ファイバ束1702、1704、1706の個々の光ファイバのファイバ1802、1804、1806が、開口1006内に示され、開口1108からの光1808を記号体系（例示されたバーコード）および／または検査ストリップ100に送出し、且つ開口1108に入射するバーコードおよび／または検査ストリップ100から反射された光1808を受入することが示されている。（送出され且つ受入される光1808は矢印で示されている。）図からわかるように、開口1808とバーコードおよび／または検査ストリップ100との間にギャップ1810が存在する。ギャップ1810は、好ましくは、リーダヘッド706がバーコードおよび／または検査ストリップ100の検査ウィンドウ214を横切って走査するときに、維持されるほぼ0.010インチ（約0.025cm）の幅を有する。

【0132】

次に図19を参照すると、図10のリーダヘッド706の開口1108に、個々の光ファイバのファイバ（光ファイバ伝導体）から射出される光の分布を最大化し、且つさらに個々の光ファイバ伝導体に受入される光の均一性を最大化するように、配置された個々の光ファイバのファイバ端部1902、1904、1906の底面図が示されている。下方左から上方右への角度で斜めの傾斜ハッチングを用いて示されるのは、第1の光ファイバ束1702の個々の光ファイバ伝導体端部1902である。これら個々の光ファイバ伝導体端部1902は、第1の発光ダイオードから射出された光を、第1の光ファイバ束からリーダヘッド706の開口1108を介して搬送する。同様に、上方左から下方右への角度で斜め

の傾斜ハッチングを用いて示されるのは、第2の光ファイバ束1704の光ファイバ伝導体端部1904である。これら個々の光ファイバ伝導体端部は、第2の発光ダイオードから射出された光を、リーダヘッド706の開口1108へ搬送する。傾斜ハッチングが付されていないのは、第3の光ファイバ束1706の個々の光ファイバ伝導体端部1906である。第3の光ファイバ束1706は、開口1108から入射した光を光検出器へ搬送する。

【0133】

開口1108における光ファイバ伝導体端部1902、1904、1906の特に有利な構成を採用することにより、均一な発光および受光分布が達成される。そのような構成は、いわゆる「S字状」（S字のようなまたは屈曲した）構成または「S字状」分布である。3つのグループ各々の光ファイバが、残りのグループからの光ファイバと共に各々13個の光ファイバのファイバからなる3列にS字状（つまり「S」のような）パターンで構成されることは、本実施形態の重要な特徴である。この特徴を達成する構成がここに意図されている。

【0134】

図示された光ファイバ伝導体端部のS字状配列を達成しようとするために、開口1108内に39の光ファイバ伝導体が配置される。次に、「U」型チャンネルと、「U」の開口側に配置される「I」型クランプから作られるクランプアセンブリが採用される。その一部が開口1108から突出する光ファイバ伝導体は、「U」型チャンネルと「I」型クランプの間に配置され、そして光ファイバ伝導体の突出部を適切な位置にしっかりと保持するように、「I」型クランプによりそこに圧縮力が印加される。それから、開口1108において光ファイバ伝導体の間およびまわりに介在するようになるように樹脂が、リーダヘッド706内に注入される。一旦樹脂が固定されると、クランプアセンブリは取り外され、光ファイバ伝導体の突出部は、開口1108において光ファイバ伝導体端部1902、1904、1906の平面を規定するように、開口1108と同一平面に切り戻される。この平面は、免疫アッセイ検査ストリップの走査の間、免疫アッセイストリップ100の上面における平面に対して平行状態を保持する。

【0135】

有利には、光ファイバ伝導体端部1902、1904、1906のこの平面を形成することにより、その結合された光ファイバ伝導体の全てが、互いに実質的に平行で且つ光ファイバ伝導体端部1902、1904、1906により規定された平面に垂直である長手方向の軸を持つ。結果として、光ファイバ伝導体端部1902、1904、1906へ、およびそれらからの非常に有効な光の伝送が達成される。

【0136】

一旦、光ファイバ伝導体端部1902、1904、1906が、上述したように、樹脂内に固定され、且つ切られると、個々の光ファイバ伝導体は、光ファイバ伝導体を介して光ファイバ伝導体端部1902、1904、1906に向けて個々に光を投射することにより、検査されている特定の光ファイバ伝導体に結合された光ファイバ伝導体端部の配置が検査される。この判定は、光が特定の光ファイバ伝導体に送出されたときに、どの光ファイバ伝導体端部1902、1904、1906の「点灯」が観測されるかによってなされる。光ファイバ伝導体端部1902、1904、1906に結合された光ファイバ伝導体が識別されるので、光ファイバ伝導体が、第1、第2および第3の光ファイバ束の1つに割り当てられ、その結果、例えば光ファイバ伝導体端部1902、1904、1906の図19に示されたようなS字状分布を達成する。

【0137】

有利には、第1、第2および第3の光ファイバ束の各々の光ファイバ伝導体に結合された光ファイバ伝導体端部1902、1904、1906のS字状分布を実施することにより、開口1108から射出される光の均一な分布、および反射により開口1108に戻される光の均一な分布が達成される。

【0138】

次に、図20を参照すると、第1の光ファイバ束1702の断面図が、図19のS字状分布の効果を得るように選択された個々の光ファイバエレメント2002と共に示されている。図からわかるように、光ファイバ束1702には、3個の光ファイバ束1702、1704、1706の各々について、図19に示された光ファイバ伝導体端部1902、1904、1906と同様な参照符号が付さ

れた、13個の個別の光ファイバエレメントが存在する。図17に示された光ファイバ束1702は、第1の発光ダイオードからリーダヘッド706の開口1108へ光を搬送する。第2および第3の光ファイバ束の断面は、図20に示されたものと同様である。

【0139】

次に図21、22および23を参照すると、そこに描かれた制御領域2102および検出領域2104により、免疫アッセイ検査ストリップ100から検査結果を読み取るプロセスを説明する3つの模式図が示されている。図示された例においては、青色ラテックス粒子が、ニトロセルロース支持体上の検査領域および制御領域において検出される。暗読み取りモード（図21）、第1の明読み取りモード（図22）および第2の明読み取りモード（図23）における、リーダヘッド706の開口1108も示されている。

【0140】

リーダヘッドアセンブリ（上述した）は、第1の発光ダイオード（この例においては青色LEDである）、第2のLED（この例においてはアンバーLEDである）、シリコンフォトダイオード検出器、および光ファイバ伝導体端部1902、1904、1906が開口1108（例えば0.002インチ幅）においてS字状分布をなして構成された光ファイバのファイバであって、免疫アッセイ装置が免疫アッセイ読み取り装置内に挿入されたときに、免疫アッセイ検査ストリップに最も近い点で、リーダヘッド706の底部（または先端）に位置されるファイバを含んでいる。LEDの選択は、検査において生成される信号に依存することが理解される。全ての検出可能な電磁波長、好ましくは可視光がここでは想定されている。蛍光または他のそのような標識付け手段もここで想定されている。

【0141】

青色LEDおよびアンバーLEDは、特定の波長（それぞれ λ_1 および λ_2 ）の光を射出する。どのような適切な波長を選択しても良いことは理解されるべきである。そのような選択は、免疫アッセイ読み取り装置が採用される特定のアッセイに依存する。選択された波長は、反射率の読みから免疫アッセイ検査ストリ

ップまたは記号体系、例えば、バーコードなどのバックグラウンドの影響を除去することを可能とし、そして免疫アッセイ検査ストリップの反応領域における蓄積された標識に結びつく反射率における換算の読みを最適化するように選択される。

【0142】

典型的な実施形態においては、青色ラテックス粒子がニトロセルロース支持体上で検出される場合、430nmの波長（青色）を有する光が第1の発光ダイオード（LED₁）、すなわち青色LEDから、第1の光ファイバ束1702内に射出される。同様の波長が、アッセイ装置に結合されたバーコードのような記号体系を読み取るのに使用され得る。第1の光ファイバ束1702は、青色光を、記号体系（バーコードが例示される）または検査ストリップの上面における平面に垂直な方向性をもって射出されるリーダヘッド706における開口1108へ伝送する。595nmの波長（アンバー）を有する光が、第2の発光ダイオード（LED₂）、すなわちアンバーLEDから、第2の光ファイバ束1704内に射出される。第2の光ファイバ束1704は、アンバー光を、バーコードまたは検査ストリップの上面における平面に垂直な方向性をもって射出されるリーダヘッド706における開口へ伝送する。

【0143】

開口において、第1および第2の光ファイバ束1702、1704の個々の光ファイバ伝導体端部1902、1904は、第3の光ファイバ束1706からの個々の光ファイバ伝導体端部1906と共に、各々13個の光ファイバからなる3グループに構成される。すなわち、青色LEDにより射出された光を開口1108に伝送する、第1の光ファイバ束1702からの第1グループ、アンバーLEDにより射出された光を開口1108に伝送する、第2の光ファイバ束1704からの第2グループ、および開口1108において受入した反射光を第3の光ファイバ束1706を介して光検出器に伝送する第3グループである。39個（3グループの各々において13個の）のファイバは、各々開口において光ファイバ伝導体端部1902、1904、1906が共通平面をなし、且つ、リーダヘッド706がバーコードまたは検査ストリップ100からの計測をすべく配置さ

れたときに、バーコードまたは検査ストリップの上面における平面と平行に、該開口1108においてS字状分布（またはパターン）（図19参照）に構成された、個別の光ファイバ伝導体端部1902、1904、1906を含む。

【0144】

光ファイバ伝導体端部1902、1904、1906において、各光ファイバ（すなわち伝導体）は、バーコードまたは検査ストリップの上面における平面に垂直な長手方向軸を有する。結果として、光ファイバ伝導体端部1902、1904、1906から射出される光は、この平面に対して実質的に垂直な方向に配向される。3グループの各々の光ファイバのファイバは、他のグループからの光ファイバのファイバと共に、各13個ずつの3列からなるS字状（すなわち「S」状）パターンに構成される。

【0145】

免疫アッセイ装置が、免疫アッセイ読み取り装置600の前面のカセットスロット内に挿入されたとき、リーダヘッド706は、アッセイ装置のバーコードおよび検査開口の上方に、開口においてそれらの端部1902、1904、1906における光ファイバの長手方向軸が、免疫アッセイ検査ストリップの面における平面に垂直であり、そしてそれらファイバの端部1902、1904、1906が、約0.010インチ（約0.025cm）の距離に位置するように、直接的に配置される。第1のLEDおよび第2のLEDからの光は、ファイバによりバーコードまたはアッセイ検査ストリップ上に、免疫アッセイ装置の上面に垂直をなす角度にて伝送され、光は、垂直に反射されて、ストリップから端部1902、1904、1906へ戻される。この反射された光は、第3の光ファイバ束のファイバにより光検出器へ伝送される。

【0146】

リーダヘッド706は、免疫アッセイ検査ストリップのそれを読み取る各位置から、3個の個別の反射率を読み取る（それぞれ図21、22および23）。そのような計測は、第1および第2のLEDを制御している間に、光検出器の出力（それは電圧である）を読み取ることによりなされる。

【0147】

第1の読みは、免疫アッセイ装置内に漏れ込んだ周囲光（すなわちバックグラウンド光）（例えば、カセットスロット入口を通して漏れる光、または、例えば白色プラスチックからなる、免疫アッセイ装置のハウジングを通して読み取り装置内に反射される／伝送される光）の量を判定するのに用いられる。第1の読みは、青色LEDおよびアンバーLEDの両者が消灯された状態で得られる「暗い」読みである。この暗い読み（光検出器においては電圧）は、アナログーディジタルコンバータを用いて従来の方法でディジタル化され、この光漏れを補正するために青色LED照明およびアンバーLED照明に応答して得られる他の「光」の読みから、処理ユニットによって減算されるであろう。

【0148】

バーコードまたはアッセイ検査ストリップそれ自体のバックグラウンドに関連する光反射のレベルを判定するのに用いられる第2の読みは、青色LEDがパルス状に点灯され、且つアンバーLEDが消灯されて取得される。

【0149】

アッセイ検査ストリップ上のバーコードまたは標識の存在を検出するのに用いられる第3の読みは、アンバーLEDがパルス状に点灯され、且つ青色LEDが消灯されて取得される。

【0150】

制御回路（マイクロプロセッサのようなプロセッサを含む処理ユニットを有する）は、3つの読み全てについての光検出器のディジタル化された出力を受信し、青色LEDおよびアンバーLEDのオンおよびオフ動作を制御し、光検出の読み取りを取得する時を制御し、そして、ステッパモータを制御することにより、リーダヘッド706の位置を制御する。メモリ回路は、未処理および／または処理されたデータ（すなわち光検出器からの読み）を格納する。データは、免疫アッセイ読み取り装置600のLCDディスプレイを介してオペレータに対して表示される。

【0151】

ハウジング上に配置された後に、リーダヘッド706は、リーダヘッド706にバーコードおよび／またはアッセイ検査ストリップの露出された面を走査する

ことを可能とする、制御回路による制御の下にあるステッパモータにより、バーコードおよび／または検査ストリップ（免疫アッセイ装置において検査ウィンドウ214を通しての検出および制御ゾーンを含む）を横切って移動（走査）される。上述したように、好ましい実施形態においては、リーダヘッド706とバーコードまたはアッセイ検査ストリップ200との間の距離は、ほぼ0.010インチ（約0.025cm）である。システムについての正確な距離は、経験的に決定して良く、システム間で、そして同様なシステム間でさえも、変動するであろう。

【0152】

リーダヘッド706は、レール（例えば、ガイドロッド）にスライド可能に結合されており、そしてステッパモータにより駆動されるウォームまたはスクリュウギアに結合されている。

【0153】

制御回路の制御の下に、ステッパモータは、リーダヘッド706をレールに沿って小さなステップずつ駆動する。各ステップにおいて、制御回路は、上述した3つの読み（「暗」、青色LED照明、アンバーLED照明）を取得する。制御回路は、光ファイバ伝導体端部1902、1904、1906が小さなステップずつのシーケンスに従ってバーコードおよび／または検査ストリップの露出面上を且つ垂直に直接的に通過するように、リーダヘッド706を移動させる。上で説明したように、各ステップの期間中に、「暗」、青色LED、およびアンバーLEDの読みの一連のシーケンスが取得され且つ記録される。

【0154】

光検出器から読み取られる未処理データは、それから制御回路によって、アッセイ装置および／または検査実行および／または反応物、および／または患者および／またはサンプルにおけるアナライトの存在または濃度を判定すべく検査ストリップを読み取ることにに関する情報を提供すべく、バーコードパターンのような記号体系を認識すべく処理される。

【0155】

好ましい実施形態においては、検査ストリップを読み取るとき、検出および制

御ラテックスストライプは各々約0.020インチ(約0.051cm)幅であり、そしてセンシングヘッドの各ステップは約0.002インチ(約0.0051cm)の長さであるので、各ストライプの範囲内、すなわち検査領域および制御領域の範囲内には約10ステップが存在するであろう。したがって、検査領域については10組の3つの読み(すなわち、暗、青色LEDおよびアンバーLED)が、そして制御領域については10組の3つの読み(すなわち、暗、青色LEDおよびアンバーLED)が存在するであろう。残りの読みの組は、検査領域または制御領域のいずれにおいても生成されないであろう。

【0156】

好ましい実施形態において、アッセイ装置が読み取り装置600のカセットスロットに挿入されたとき、リーダヘッド706は、バーコードまたは検査ストリップ上に配置され、そして制御回路は、それからヘッドを初期(すなわちホーム)ポジションに移動させる。制御回路は、ストリップの検査領域および制御領域を含むバーコードまたは検査ストリップの露出面を横切って、ヘッドを小さな増分で移動(走査)させる。各ステップにおいて、該制御回路は、青色LEDおよびアンバーLEDの両者の消灯により光検出器出力の第1の読み(図21)を取得し、青色LEDのパルス状の点灯およびアンバーLEDの消灯により第2の読み(図22)を取得し、および青色LEDの消灯およびアンバーLEDのパルス状の点灯により第3の読み(図23)を取得する。それから、制御回路は、ステップモータの制御によりリーダヘッド706を1ステップ進め、そしてその新たな位置において3つの読みを繰り返す。検査ストリップについて、この処理を、アッセイ検査ストリップの面が読み取られるまで、226ステップ(0.002インチ(約0.0051cm)/ステップにおける0.452インチ(約1.15cm))の各々について繰り返す。バーコードが読み取られる場合、バーコードの長さは、典型的にはほぼ1インチ(約2.54cm)の長さであり、そしてステップサイズはほぼ0.002~0.008インチ(約0.0051cm~0.0020cm)が用いられ、それゆえ、ほぼ125~500ステップの間のステップ数が実行される。

【0157】

未処理反射データは、それから制御回路によって、バーコードのような記号体系を識別し、あるいはサンプルにおけるアナライトの存在または濃度を判定するための適切なソフトウェア制御にしたがって解析される。読み取り装置が、検査装置に関連するバーコードを読み取るのに用いられる場合、バーコードから収集されるデータは、統合化されたピーク情報に変換され、アッセイ装置および／または検査実行に関する情報を提供すべく、アルファニューメリック文字として解析される。読み取り装置がアナライトの検出に用いられる場合、検査ストリップから収集されたデータは、アナライトの存在または濃度を判定すべく、閾値または参照反射率値と比較される。出力は、オペレータインタフェースを介して表示され、あるいは他のコンピュータまたは装置に出力され得る。

【0158】

データ解析および判定支援システム

システムは、ここではデータ解析のためのソフトウェアを含んでいる。データ解析は、未処理データから診断的な関連情報を得るためのアルゴリズムまたは方法論を含んでいる。ここでは、判定支援システムに限らず単純なアルゴリズム、特にニューラルネットワークが考えられている。

【0159】

特別な実施形態においては、データ解析の方法論は、次の各ステップのいくつかまたは全てを含んでいる。(1) 光漏れを補正すべく反射率の読みを任意に補正するステップ。(2) 比例計量式を用いて未処理反射率データを換算するステップ。(3) 換算されたデータをプロットすることにより、検査データのイメージを生成するステップ。(4) このイメージを、例えば、ベースラインを表現するフラットまたは放物線状のイメージと、ピークを表現する2つのガウス曲線との組合せを用いて、多項数学関数で表現するステップ。(5) イメージを規定するパラメータを生成すべくカーブフィッティングアルゴリズムを用いるステップ。(6) イメージの再構成を最適化し、フィットされたイメージを生成するステップ。(7) カーブについての線形回帰を解くことにより走査されたイメージとフィットされたイメージとを比較するステップ。(8) カーブフィッティングにより得られるパラメータと得られたピーク高さとを検証するステップ。そして、

(9) 臨床サンプルのピーク高さを参照サンプルと比較することにより、検証された結果を、陽性または陰性に分類するステップ。方法は、さらに、(10) 医療診断またはリスクアセスメントを生成すべく、検査結果を判定支援システムにおける他の患者の情報と共に用いることを含んでいてもよい。

【0160】

代替的な実施形態においては、上記(5)におけるイメージを規定するため、および(9)におけるサンプルを分類するために使用されるパラメータは、トレーニングされたニューラルネットワークを用いて生成され得る。

【0161】

データ換算

典型的な実施形態においては、器具によって得られる未加工反射率データは、検査ストリップについての読みが得られた点の数に対応する行数(n)、およびバックグラウンドまたは暗い読みおよび異なる波長における読みを含む各点における反射率の読みに対応する列数(m)を含む点の配列として格納される。もしも必要ならば、反射率の読みは、通常は無視してよい、光漏れを補正するために対応するステップにおいて取得された暗色読みの第1の引き算により処理される。補正された反射率読みは、膜からのノイズを除去し且つ検査ストリップ間のデータを正規化する比例計量アルゴリズムに入力される。

【0162】

$$f(y) = [(R_{\lambda 1} / R_{\max} / \lambda 1 \quad \times R_{\max} / \lambda 2 \quad / R_{\lambda 2})]$$

アルゴリズムは、異なる波長における読みの比率に基づいており、オリジナルの反射率データからカーブを生成するのに用いられる換算されたデータセット(1×n)を計算する。データの処理において、換算されたデータの新たな列が、比例計量式を用いることにより生成される。

【0163】

アッセイ検査ストリップの読み取りに際し、上述したように、マトリクスのサイズは4×226であり、ここで4は収集されたデータの列数で、且つ226は、検査ストリップについて取得したステップ、すなわち読みの数である。第1の列は、データを取得した検査ストリップ上の位置に関する情報を含み、第2の列

は、器具による照明のない状態での反射率（暗い読み）であり、第3の列は、検査ストリップが第1の波長（例えば430nm）で照明されたときの反射率であり、そして第4の列は、検査ストリップが第2の波長（例えば595nm）で照明されたときの反射率である。第2の列における情報は、器具に光漏洩が起きない限り通常ゼロである。第3および第4の列における反射率値は、好ましくは3,000～24,000の範囲である。

【0164】

バーコードが読み取られた場合、バーコードの読み取りには、ほぼ125～500の間のステップが実行され、それゆえ、マトリクスサイズは、4×125と4×500との間となるであろう。

【0165】

ここに述べる好ましい実施形態においては、比例計量式は次のようにあらわされる。

【0166】

$$f(y) = \left[\left(R_{430nm} / R_{max/430nm} \times R_{max/595nm} / R_{595nm} \right) \right] - 1$$

アルゴリズムは、各ステップについて反射率の割合を計算し、第5の列のデータを生成する。第1、第3および第4の列に含まれる情報は、第5の列（y値）に対して第1の列（x値）をプロットすることによりイメージに変換することができる。すなわち、オリジナルデータ配列は、2次元イメージまたは1×226のサイズの配列に変換される。反射率の割合は、それから各ステップに応じてプロットされる。アッセイ検査ストリップの読み取りにおいて、上述したように、結果は、検出および制御ゾーンに対応する2つのストライプにおいてピークを生じる2つのピークを有するグラフである。反射率データは、それから患者サンプルにおけるアナライト濃度の正確な判定を得るために、さらに処理されるようにしても良い。

【0167】

バーコードが読み取られることにより、バーコードの反射率パターンに対応するグラフが生成される。それからバーコードを識別し且つそれを特定のアッセイ

の実行に結びつけるため、当業者には通常知られている多くの方法のいずれかを用いて、パターンマッチングが実行される。

【0168】

イメージの生成および検証

上述したように、アッセイ検査ストリップの読み取りによって得られるデータのプロットにより生成されるイメージは、フラットまたは放物線状のベースラインまたはバックグラウンド、検出ゾーンに対応するガウス曲線であるピーク、および制御ゾーンに対応する、やはりガウス曲線であるその他のピークである、3つの基本的な構成要素を有している。

【0169】

放物線成分は、3つの変数を用いて規定され得る。

【0170】

$$f(y) = Ax^2 + Bx + C$$

ガウス曲線の各々は、3つの変数を用いて規定され得る。

【0171】

$$f(y) = \text{Area} \times [\exp^{-(x-\mu)^2 / 2\sigma^2}] / [\sigma (2\pi)^{1/2}]$$

ここで、Area = ガウス曲線の範囲内に含まれる面積、 μ = 中央位置におけるX値、および σ = 幅である。

【0172】

第2のプロットは、9つの変数を用いて3つの構成要素カーブから生成され得る。このプロセスは、カーブフィットアルゴリズムを用いて達成される。そのようなアルゴリズムは、当業者には周知であり、如何なるそのようなアルゴリズムを使用しても良い。代わりに、9つのパラメータを、以下に述べるようにニューラルネットワークを用いて得るようにしても良い。カーブフィット関数により生成されたパラメータから、ショーフィット関数が、フィットされたデータよりイメージを生成するのに用いられる。例えば、好ましい実施形態において、9つのパラメータにより規定されるフィットされたカーブを表現する 1×226 マトリクスを生成するのにショーフィット関数が用いられる。

【0173】

それから、フィットされたイメージは、カーブフィット関数の効果を計測すべく、上述で論じたように 1×226 のデータ点をプロットすることにより生成されるオリジナルの走査されたイメージと比較される。このことは、走査されたイメージに対するフィットされたイメージをプロットし、これらの値を通して線形回帰を解くことにより達成される。それから、フィットされたイメージは、走査されたイメージに対するフィットされたイメージをプロットし、これらの値を通して線形回帰を解くことによりオリジナルイメージと比較される。フィットは、以下に論じるように、経験的に決定される所定の検証基準に適合しなければならぬ。走査およびフィットイメージの間の正確な適合は、勾配 $=1$ で且つ r^2 平方 $(r^2) = 1$ の線を生じるであろう。

【0174】

一旦、カーブがフィットされると、検出ゾーンにおけるカーブのピーク高さが、最大ピーク高さから放物線ベースラインを差し引くことにより決定される。ピーク高さは、それから知られているアナライト濃度の以前の実行サンプルのそれと比較される。もしも臨床サンプルのピーク高さが、参照サンプルのピーク高さよりも大きければ、そのときは検査の結果は陽性である。もしもそうでなければ、陰性の検査結果が返される。制御ゾーンを表現するカーブのピーク高さも、システムが正しく機能していることを検査するために、それが所要の最小高さに一致しているかを判定すべくチェックされるであろう。

【0175】

代わりに、サンプルにおけるアナライトの濃度の決定を与えるべく、ピーク面積が計算され且つ比較されても良い。グラフは、バックグラウンドを横切るS形状計算、および2つのピークの各々の下の面積を積分するためのガウス曲線計算により、数学的に解析される。アナライト濃度は、それから2つのピークの各々の下の積分された面積の比に基づいて判定される。

【0176】

イメージをパラメータに換算する方法

イメージまたは大きなデータのセットは、展開し且つニューラルネット解析を

トレーニングするのに容易に扱うことはできない。大きなデータセットについては、ニューラルネットのトレーニングに要求される入力数を削減しなければならない。省略され得るタイプのデータについてこの前提が実行される。情報の損失の結果として、そのあとに仕込まれるニューラルネットのパフォーマンスは、施された前提の有効性次第であろう。情報の最小損失または無損失にて大きさを低減するデータ削減の方法が、この問題を回避するであろう。削減されたデータベースは、オリジナルのデータセットを再構成するためにそれを用いることによって検証され得る。情報の最小損失または無損失によれば、後続のトレーニングされたネットワークは、不完全なデータによりトレーニングされたネットワークよりも、高いパフォーマンスを生み出すはずである。ここでは、最小の損失により、大きさを低減する方法が提供される。これらの方法は、ここに記述された検査ストリップにより生成されたイメージおよび生成されたデータに直接的に適用することができ、また全てのイメージおよび大きなデータセットにも一般的に適用することができる。

【0177】

再構成イメージを最適化する方法

走査されたイメージを再生成または近似するように構成された数学的関数に対するパラメータは、検査される化合物の濃度を判定し、且つそれによって検査されるサンプルを分類する手段を提供するのに有効である。例えば、ここに提供される f F N 検査によるデータの検討は、走査されたイメージは3つの基本的構成要素から構成され得ることを明確にする。ここではベースライン濃度と称されるバックグラウンド濃度というものが存在する。ベースライン上には、2つのピークが重ね合わされている。第1のピークは、制御ピークと称され、第2のピークは、検査ピークと称される。これらのピークの形状は、正規曲線に非常に似ているので、ピークはガウス形状を持っているとみなされる。「正規曲線」の利用し得る1つの特性は、カーブの下方の面積は常に1.0であることである。式を変形することにより、ピークの高さは、単一の関数パラメータにより決定され得る。

【0178】

イメージの解析の際、使用されるピーク濃度関数は、

$$\text{ピーク濃度} = \text{高さ} \times \text{EXP}(-Z \times Z)$$

であり、ここで、

$$Z = (X - \text{Pos}) \times S$$

で、 X = ピクセル番号、 Pos = ピークの中心のピクセル番号、 S = ピークの拡がりまたは幅、そして高さ = ピークの高さである。

【0179】

この関数は、高さ、 S および Pos の3つのパラメータを含んでいる。3つのパラメータが正しくセットされたときは、この関数は、検査ストリップのイメージにおけるピークの1つに良くマッチするであろう。イメージにおける2つのピークについて、第2のピークを評価すべくこの関数をも用いられ得る。2つのピークについて、これまでで最適化すべき6つのパラメータが存在する。最適化のゴールは、上述のパラメータを可能な限り近付けてイメージを再構成するようにして、変化させることである。

【0180】

イメージを完全に再構成するためには、イメージのベースラインも評価されなければならない。走査されたイメージの検討は、ベースラインが僅かなカーブを有していることを示す。放物線または2次形式の関数を用いることにより、ベースライン濃度が評価される。ベース濃度の関数は、

$$\text{ベース濃度} = X \times X \times \text{カーブ} + X \times \text{傾き} + \text{オフセット}$$

である。したがって、イメージはこれら3つの関数を次のような加算により組み合わせることにより正確に再構成され得る。

【0181】

$$\text{イメージ濃度} = \text{ベース濃度} + \text{制御ピーク濃度} + \text{検査ピーク濃度}$$

この結果、イメージの正確な再構成のために最適化されるべきであるのは、合計9つのパラメータである。

【0182】

この複合関数を検査ストリップイメージにフィットさせようとするときの基本的な問題は、線形回帰についてのものがあるので、関数パラメータについての最

適値を見つける単純な手段がないということである。上述のイメージ濃度関数のパラメータを最適化するのに用い得る多くの計算手法、例えばダウンヒルシンプレックス法（「Numerical Recipes in C」、第2版、Cambridge University Press、1992年参照）が存在する。

【0183】

最適化の基本的な方法は、規定されたコスト関数に基づく関数パラメータを最適化するための対話的アプローチを用いる。ここで、コスト関数は、走査されたイメージにおける全てのピクセルについてのオリジナルイメージと再構成されたイメージとの間の差の平方の合計として規定される。ダウンヒルシンプレックス法は、この最適化を達成するのにシンプレックスを用いる。シンプレックスは、 $N+1$ 個の点を含む N 次元の幾何学的図形である。上述において規定したイメージ濃度関数については、 N は値9を持つ。2次元においては、例えば、シンプレックスは、各点のペアを接続する直線を伴う3個の点を含むであろう。このシンプレックスは、三角形と呼ばれる。次元を増大させると、シンプレックスの複雑さも増大する。3次元においては、シンプレックスは、4面体である。このことは、もしも最適化すべき N 個のパラメータがあれば、その時は $N+1$ 個の解が保持されなければならないことを意味している。このことは、このアルゴリズムを実行するのに $N^2 + N$ 個の記憶場所が要求されると解釈する。

【0184】

例示のために、2つのパラメータについての最適化問題は次の通りである。シンプレックス、つまり三角形は、パラメータとしての3個の点または異なる3つの値のセットにより形成される。これら3点（それらを解A、BおよびCと呼ぶ）は、次のような方法で生成される。最初のそして初期セットのパラメータ（解A）ではじまり、各パラメータは、少量（例えば0.01）だけ摂動する。2つのパラメータのうちの最初のパラメータが変化すると、解Bが生成される。第2のパラメータが摂動したとき、解Cが生成される。3個の解は、各々について誤差関数を判定するために評価されなければならない。

【0185】

解Aが最も高い誤差関数値を持っているものとする。シンプレックスアルゴリズムは、誤差関数値を低下させる新たな点（解、またはパラメータのセット）を選定することにより改善しようと試みる。この基本的な操作は鏡映と呼ばれる。解の改善において3つの試みがなされる。最初の、ノーマル鏡映は、点Aから残った点の平均位置へ直線を形成することにより、その新たなパラメータのセットを選定する。直線は、それから該平均ポイントを通り、等距離だけ延長される。この新たな点が、鏡映点である。鏡映は、もしもBとCの間の直線上に鏡を配置すると、新たな点は、Aの鏡における反射に正確に対応するので、適正な用語である。

【0186】

もしもノーマル鏡映についての新たな誤差関数値が、現在最善の解よりも良ければ、そのときは、拡張鏡映が試みられる。この場合、Aからの直線が、平均ポイントを通してステップアップファクタ（典型的には1.50）だけ、延長される。この操作は、シンプレックスを大きくする。最善の誤差関数値（Aのノーマル鏡映またはAの拡張鏡映のいずれか）を与える点が、新たなA点として保持される。

【0187】

もしも、ノーマル鏡映についての新たな誤差関数値が、依然として最悪の解であれば、縮約鏡映が試みられる。この場合、Aからの直線が、平均ポイントを通して、ステップダウンファクタ（典型的には0.75）だけ、延長される。この操作は、シンプレックスを小さくする。もしも、この解がA点についてのオリジナルの誤差関数値よりも良ければ、鏡映点がA点として保持される。もしも、Aの解に何も改善がなければ、そのときは、シンプレックス全体が、各ポイントをシュリンクファクタ（典型的には0.95）によって特定される分数により、最善の誤差関数を有する点に向けて移動させることにより、換算される。これらの鏡映操作は、最善と最悪の解の間の差が、再開許容誤差（典型的には 1.0×10^{-9} ）未満となるまで継続される。

【0188】

イメージからパラメータへのニューラルネットワークを用いる換算の代替的方

法1

ニューラルネットワークが、イメージを再構成するのに用いられ得るパラメータを生成するための多項数学的関数の代替案として用いられ得る。ニューラルネットワークの基本的構造は、少なくとも3つの処理層を含んでいる。トレーニング処理の間に、一連のシーケンスの例としてのイメージが、ネットワークにトレーニングのために与えられる。トレーニングに用いられるイメージのセットについて各イメージとその再構成との間の誤差が最小化されるように、トレーニングが続けられる。イメージ、またはイメージのサブセクションが、ネットワークの入力層に与えられる。ネットワークの中間層または隠れ層は、入力層における入力の数よりも少ない、多くの処理要素を含んでいる。出力層は、入力層と等しい数の処理要素を含んでいる。ネットワークの出力層は、入力層に与えられた再構成イメージを表現する。

【0189】

代替的構造は、入力および出力層よりも少ない数の処理要素を含む中間の隠れ層を有する奇数の隠れ層を含んでいる。ネットワークの隠れ層において、各処理要素は、以前の層の処理要素出力の各々に接続されている。

【0190】

ネットワークに用いられる処理要素は、例えば、処理要素の出力を生成する重み付け合計に適用される伝達関数により、処理要素への入力の重み付け合計を生成する。伝達関数は、S字状関数、または双曲線タンジェント関数を含み、通常ニューラルネットワークに用いられるそのような関数のいずれかである。

【0191】

ニューラルネットワークは、バックプロパゲーション学習ルールを含む、いずれかの標準的なニューラルネットワークトレーニングルールを用いてトレーニングされる。トレーニングプロセスの各ステップにおいて、トレーニングイメージがニューラルネットワークの入力に与えられる。同様のイメージは、所望に応じてネットワークの出力、またはネットワークの出力対象にも与えられる。学習が進むにつれ、ニューラルネットワークの出力およびネットワークの所望の出力が減少する。

【0192】

誤差を減少させるため、ニューラルネットワークの中間の隠れ層は、イメージを再構成するのに十分な情報を含む入力イメージの著しく縮約された表現を生成する。この縮約された表現は、それゆえ、イメージを分類するために必要な情報も含んでいる。

【0193】

一旦トレーニングされれば、新たなイメージがニューラルネットワークの入力に与えられる。中間の隠れ層の出力は、それからさらなる処理のための分類手段の入力として用いられる。

【0194】

イメージからパラメータへのニューラルネットワークを用いる換算の代替的方法2

イメージを有用なパラメータに換算する第2の代替的方法是、多項数学的関数の代わりに直接的にニューラルネットワークを代用することである。ここでは、ニューラルネットワークの入力が、検討されようとするイメージにおけるピクセルの座標である。ネットワークの所望の出力は、関連するピクセルの濃度値である。このニューラルネットワークの構造は、第1の代替的方法として説明した構造よりも実質的に小さい。ここでは、ニューラルネットワークの重みは、分類器により使用されるべきパラメータとなる。この構造に用いられる処理要素のタイプは、ラジアルベースの関数タイプを含み、且つニューラルネットワークの隠れ層における処理エレメントタイプのミックスの許容が提供される。該構造は、依然としてイメージを再構成することを可能としているが、可能性のある最も小さい重みを提供すべく展開される。

【0195】

この代替案において、ニューラルネットワークは、考慮中のイメージにおいてのみトレーニングされる。したがって、サンプルが検査されるそのたびに、ネットワークは再トレーニングされる。トレーニングされたネットワークの重みは、分類手段の入力として使用される。

【0196】

アッセイの検証

パラメータからイメージを分類する方法

一日パラメータが評価されると、走査イメージから容易に計算されるいくつかのパラメータと共に、イメージ再構成プロセスによって生成されるパラメータは、サンプルを分類するために使用される。加えて、いくつかの参照走査によるイメージパラメータが用いられる。分類のプロセスは、2つのステップを含んでいる。第1は、考慮中のサンプルが拒絶されるべきか分類されるべきかを判定するための検証ステップである。検証された結果は、それから上述したように陽性または陰性に分類される。

【0197】

検査結果の精度を確実にするために、その結果を生成するシステムが検証されるべきである。検証プロトコルは、システムの全ての構成要素が適切に動作すること、およびシステムから受信されるデータが意味があることを確実にするために用いられる。さらに、器具からの未処理データがソフトウェアによって操作されるシステムにおいては、ソフトウェアが適正に機能することも検証されるべきである。

【0198】

データ解析ソフトウェアの検証は、多数の方法のいずれかにより実行され得る。典型的には、期待される結果が得られることを確認すべく、知られているサンプル（例えば、参照例、陽性対照例、陰性対照例）が、システムにおいて検査される。代わりに、期待される結果が得られることを確認すべく、知られている未処理データをメモリに格納し、且つデータ解析ソフトウェアにより実行することもできる。そのような検証プロトコルは、目的の臨床サンプルが該システムにおいて評価される前に、ソフトウェアが適正に動作していることを確実にする。

【0199】

検査システムの検証は、該システムで検査される臨床サンプルの評価の間にも実行され得る。これらのタイプの検証プロトコルは、システムの構成要素を、個別にまたは一緒に評価し得る。アッセイ検証プロトコルにより設定される基準が達成されないときは、無効の結果が得られ、そしてユーザは、システムの不調に

気付くであろう。そのようなプロセスは、正確な検査結果のみがユーザに与えられることを確実にする。

【0200】

典型的な実施形態においては、例えば、データはいくつかの方法により検証し得る。第1に、データは、マトリクスのサイズが $m \times n$ であり、ここで m は収集されたデータの列数（例えば、計量棒における位置、暗い読み、 λ_1 における反射率および λ_2 における反射率）、および n は検査ストリップに沿って取得されたステップまたは読みの数であることをチェックすることにより、完全性についてチェックされる。例えば、好ましい実施形態においては、マトリクスは、 4×226 の正確なサイズからなるはずである。

【0201】

制御ラインにおける色展開の範囲は、各アッセイが正しく実行されていることを検証するのに用いられ得る。例えば、制御ピーク高さ、または面積の計量は、アッセイ検証の基準として用いても良い。特に、アッセイ検証基準は、当該アッセイについて経験的に決定される特定の値よりも大きいまたはそれに等しい制御ピーク高さを生じる走査のみが有効であり、さもなければ走査は拒絶されるようにすることになるかもしれない。例えば、特定の実施形態において、免疫アッセイ検査ストリップ上でfFNが検出された場合、上述したように、制御ピーク高さは、0.05強度単位よりも大きくなければならない。

【0202】

アッセイについての制御を生成し且つ結果として得られる制御を得るための方法

制御を生成し且つ結果として得られる制御を得るための方法が、ここに提供される。この方法は、いくつかのシステムはモデリング（すなわちフィッティング）に貢献し得るデータを生成するという観測に基づいている。経験的解析は、無効なデータはモデル化が難しいが、有効なデータは正確にモデル化されるというような、アルゴリズムの構成を決定するであろう。例えば、読み取り装置による走査（強度対ストリップに沿う距離）は、中央領域に通常配置される2つのピークを除き相対的にフラットであるはずであるということが知られているならば、

カーブが線形、または放物線状、ベースラインを推定するための関数、ピークの1つを推定する第1のガウス関数、およびピークの他の1つを推定する第2のガウス関数からなることが見出されている。そのような、合成関数は、正常な動作の間に生成される走査に容易にフィットするが、異常な動作の間に生成される走査には良くフィットしない。これらのタイプの条件の下に、フィットされたイメージとオリジナルイメージとの比較は、アッセイ検証について他の基準を提供するであろう。

【0203】

より詳細には、もしもフィットされたイメージ対オリジナルイメージの線形回帰が解かれると、線形回帰の r -平方値および傾斜は、アッセイ検証基準を提供する。要するに、同様のサンプルについて他の実行により得られた履歴的な経験的なデータに基づいて、 r -平方および傾斜の上限および下限は、フィットを最適化しようとする試みの特定の数の範囲内で、限界内にフィットしない走査は拒絶されるようにセットされるであろう。例えば、アッセイ検証基準は、 r -平方が0.97より大きいかそれと等しいという必要条件を含むかもしれない。特定の値は、検査に依存し、且つ、熟達した開業医によって決定されるであろう。さらに他のアッセイ検証基準は、線形回帰の傾斜が、両端を含み0.98と1.10の間にあるという必要条件を含むかもしれない。前と同様に、各決定の項目は、検査の関数、データのタイプおよび結果、および変動の許容誤差および変動量である。

【0204】

この方法は、通常予め確立した範囲に対して、または陽性対照例、陰性対照例または参照サンプルのような他の検査サンプルに対しての結果の比較を含む他の制御と比べて、内部的な検証を提供する点で有利である。それは、如何なるアッセイも期待される結果に基づいて制御されるというコンセプトに基づいている。

【0205】

例えば、ここに例示されるアッセイを用いて、fFNが、アッセイの繰り返されたパフォーマンスに基づいて、免疫アッセイにおいて検出される場合、予測される反射率データは、放物線および2つのガウス関数からなる複合カーブによっ

て容易にモデル化されることが見出される。それゆえ、アッセイが実行されるときはいつも、結果のデータは同じ複合カーブによってモデル化（フィット）されるべきである。このことを知れば、陽性および陰性対照例が示されるけれども、走査を識別することができ、アッセイが働き無効として分類されるべきである。そのような走査（アッセイ実行）は、例えば、もしもそれらが放物線よりもむしろS字状のベースラインを必要とするなら、複合関数に容易にフィット（モデル化）せず、無効として分類されるであろう。例えば、フィットさせることに対する失敗は、検査ストリップにおける欠陥、または実行中における環境の変化などを反映することができ、それは実行に反映するであろうが、陽性および陰性対照例には反映しない。

【0206】

もしもアッセイ検証基準が適合すれば、そのときは結果は、臨床サンプルの検査ピークの強度を、陽性対照例の検査ピークの強度と比較することにより、陽性または陰性のいずれかに解釈することができる。もしも臨床サンプルの検査ピークの強度が、陽性対照例の検査ピークの強度よりも大きいと等しければ、検査は陽性である。もしも臨床サンプルの強度が、陽性対照例の検査ピークの強度よりも小さければ、検査は陰性である。強度の計算において、ピーク高さまたはピーク面積のいずれをも用いられ得る。

【0207】

ニューラルネットワークを用いてイメージを分類する代替方法

走査により生成される有効なデータに基づいて、全ての可能性のある変数は、サンプルを分類する能力を改善するのに用いることができると識別される。初期トレーニング実行は、イメージ再構成プロセスにより生成されたパラメータを、走査イメージから容易に計算されるいくつかのパラメータと共に用いる。このようなパラメータのひとつは、ピーク下の面積である。それは、オリジナルのパラメータにより次のように計算されうる。

【0208】

$$\text{面積} = \text{sq rt}(\pi) \times \text{高さ} / S$$

ここで、Sは、ピークの拡がりまたは幅である。正規分布に関連するシグマ変数

も、パラメータから次によって計算される。

【0209】

$$\text{シグマ} = 1 / (\text{sqrt}(2) \times S)$$

加えて、キャリブレーション走査（f F N陽性参照例）によるイメージパラメータも用いられた。以下は、ニューラルネットワークによって使用することが可能な変数のリストである。

1. サンプルベースライン平方項
2. サンプルベースライン線形項
3. サンプルベースラインオフセット
4. サンプル対照例ピーク位置
5. サンプル対照例ピークシグマ
6. サンプル対照例ピーク面積
7. サンプル検査ピーク位置
8. サンプル検査ピークシグマ
9. サンプル検査ピーク面積
10. サンプル検査ピーク高さ
11. サンプル対照例ピーク高さ
12. サンプルベースラインピーク間推定値
13. サンプル検査領域対制御領域比
14. サンプル検査高さ対制御高さ比
15. キャリブレーションベースライン平方項
16. キャリブレーションベースライン線形項
17. キャリブレーションベースラインオフセット
18. キャリブレーション対照例ピーク位置
19. キャリブレーション対照例ピークシグマ
20. キャリブレーション対照例ピーク面積
21. キャリブレーション検査ピーク位置
22. キャリブレーション検査ピークシグマ
23. キャリブレーション検査ピーク面積

24. キャリブレータ検査ピーク高さ

25. キャリブレータ対照例ピーク高さ

26. キャリブレータベースラインピーク間推定値

27. キャリブレータ検査領域対制御領域比

28. キャリブレータ検査高さ対制御高さ比

4つの予測変数も追加された。これらの変数においては、キャリブレータストリップ値が検査ストリップ値と比較され、且つ比較に従って+1または-1が用いられる。付加された変数は次の通りである。

【0210】

検査面積予測変数

面積比予測変数

検査高さ予測変数

高さ比予測変数

ニューラルネットワークの所望の出力、または対象出力は、サンプルの濃度の分類である。もしも、サンプル濃度が、50 ng/mlよりも大きいまたはそれと等しいならば、所望の出力は1.0に設定される。さもなければ、所望の出力は0に設定される。関連するトレーニング実行の感度解析は、どの変数が推定タスクにとって重要であることを示すのに用いられる。Logical Designs Consulting製のThinksProソフトウェア製品は、ネットワークをトレーニングし且つ感度解析を実行するのに用いられる。代わりに、遺伝子的アルゴリズムに基づく変数選択プロセスまたはいくつかの他の方法が、このリストから変数の最善のサブセットを選択するのに用いられ得る（例えば、適切な変数選択プロセスを説明した係属中のアメリカ合衆国特許出願第08/798,306号および第08/912,133号参照）。

【0211】

換算した変数のセットを用いることにより、1つまたはそれ以上のネットワークは、サンプルの分類を推定するようにトレーニングされる。もしも、1以上のネットワークが用いられるならば、一致した結果を与えるべく、各ネットワークの出力が、一緒に平均化される。

【0212】

その他の実施形態において、9個の変数が、検査結果を得るために、予めトレーニングされたニューラルネットワークを介して任意に与えられるようにしても良い。例えば、それについてのELISA検査の結果のデータによりトレーニングされ得るネットが知られている。代わりに、上述した9個以外の変数が、ニューラルネットのトレーニングに使用されるようにしても良い。ネットは、陽性または陰性の結果を返すためだけでなく、検定それ自体が如何なる特定の実行にも有効であるか否かを判定するためにも用いられ得る。

【0213】

ニューラルネットワークに入力するためのデータの換算は、ニューラルネットワーク自体によって達成されるようにすることもできる。そのようなネットの例は、入力、出力および3つの隠れ層を有するアワグラス構造を有するネットであり、そこでは入力および出力層はn個のノードを含み、第1および第3の隠れ層は、n個未満のノードを、そして第2の隠れ層は5つのノードを有する。もしも、出力層が、入力層に正確にマッチするようにトレーニングされていれば、そのようなネットは、n個のエLEMENTのオリジナルのデータセットを5つのELEMENTに換算し、これら5つのELEMENTからn個のエLEMENTのオリジナルデータセットを再構成するための能力も保有する。

【0214】

判定支援システムを用いるさらなる解析

データ解析ステップからの出力は、読み取り装置または他の器具によって計測された未加工の生化学検査データの査定を提供する。そのようなデータは、それからそのまま検討されても良いが、さらに判定支援システム、特に特定のデータおよび疾病を評価するようにトレーニングされた、特にニューラルネットワークに入力されるようにすることもできる。例えば、今は放棄されたアメリカ合衆国出願第08/599, 275号、係属中のアメリカ合衆国出願第08/798, 306号、および係属中の1997年8月14日に出版されたアメリカ合衆国出願第08/912, 133号、並びに公開された国際PCT出願第WO 97/29447号、およびアメリカ合衆国出願第09/134, 636号とアメリカ

カ合衆国出願第08/912, 133号の優先権を主張した国際PCT出願第PCT/US98/16891号である。1996年2月9日に出願され今は放棄されたアメリカ合衆国出願第08/599, 275号の優先権を主張したPCT出願第WO 97/29447号、および係属中のアメリカ合衆国出願第08/798, 306号。これらの文献は、ここで提供するシステムにおいて使用され得るニューラルネット、および障害の診断のためのニューラルネットワークを開発する方法を提供している。

【0215】

生化学検査データの精度は、これらのニューラルネットを使用したときに改善される。そのようなニューラルネットは、このシステムに含めることが意図されている。

【0216】

要するに、これらの出願に記述された方法においては、患者データまたは情報、典型的には患者履歴または臨床データが、重要なまたは関連する変数を識別するため判定支援システムによって解析され、そして判定支援システムは患者データでトレーニングされる。患者データは、生化学検査データまたはパフォーマンスを洗練した結果によって増大される。結果としての判定支援システムは、特定の観測値および検査データを評価するべく、生化学または他の診断検査の開発をガイドすべく、処置の方向を査定すべく、新たな診断検査および疾病マーカを識別すべく、有用な治療を識別すべく、そして検査についての判定支援機能性を提供すべく採用される。検査の開発をガイドすべく判断支援システムをトレーニングするのに用いられる医療診断検査のための重要な入力変数の識別のための方法、そのような検査の感度および特殊性を改善するための方法、および疾病状態の診断または可能性全体を改善し、および査定されるべき選択された治療プロトコルの有効性を許容する診断検査を選択するための方法も提供される。識別のための方法は、どのような分野にも適用することができ、そこでは、統計学が結果を判定するために用いられる。与えられた診断検査の有効性を評価する方法も提供される。

【0217】

従って、そのようなニューラルネットワークまたは他の判定支援システムが、ここに提供されるシステムに、生化学検査データのパフォーマンスを改善する手段として含められる。

【0218】

次の例は、説明の目的でのみ含められ、発明の範囲を限定することを意図してはいない。

【0219】

(例1)

免疫アッセイ検査ストリップ

A. 検査ストリップ

検査ストリップ100は、多孔性または吸水性部材102、接合パッド108、および吸収性パッド110からなる3つの構成要素を含む膜システムを含んでいる。膜システムは、サブストレートまたはバックング112上に、結合パッド108および吸収性パッド110と共に、両者の間に介在する多孔性または吸水性部材102が、若干オーバーラップして取り付けられていても良い。図から明らかなように、結合パッド108は、結合パッド108上に配置された流体サンプルが、結合パッド108から多孔性または吸水性部材102へ伝えられるように、多孔性または吸水性部材102にオーバーラップしている。同様に、吸収性パッド110は、結合パッド108から多孔性または吸水性部材102に導入された流体サンプルが、さらに吸収性パッド110へ送られ得るように、多孔性または吸水性部材102にオーバーラップしている。それゆえ、結合パッド108、吸収性パッド110および多孔性または吸水性部材102は、全て相互に流体連通しており、結合パッド108上に置かれた如何なる流体サンプルをも、結合パッド108を通して多孔性または吸水性部材110へ、さらには、吸収性パッド110へ伝えることができる。

【0220】

多孔性または吸水性部材は、検査ストリップに沿って液体サンプルを運ぶことができ、それに免疫反応が生じる固体支持体として機能する。対象アナライトおよび/または標識と反応する抗体は、固体支持体上に固定される。可能性がある

固体支持体は、セルロースエステルおよびエーテルのような紙およびセルロース誘導体、ビニルポリマーおよび部分的に加水分解された誘導体のような天然および合成の重合材料、重縮合体、コポリマーおよび無機材料を含む。好ましい固体支持体は、ニトロセルロース膜である。

【0221】

多孔性または吸水性部材は、検出ゾーン104および制御ゾーン106の2つの異なったゾーンを含み、そこには2つの異なる抗体が固定される。検出ゾーンは、目的のアナライトを結合する、固定された捕捉抗体を含むのに対して、制御ゾーンは、固定された抗体、または抗原のような標識付けされた抗体を結合する他の構成要素（以下に論じる）を含み、これはアナライトに結合しない。

【0222】

膜システムは、サンプル塗布構成要素を提供し、且つアナライトに対する抗体を含み、検出可能な標識に結合されている結合パッド108も含んでいる。結合パッドは、多孔性または吸水性部材102と流体連通している。標識付けされた抗体結合は、結合パッドに拡散的に結合され、液体サンプルの塗布により、移動可能となり、検査ストリップに沿って移動する。結合パッドは、ガラスファイバのような多孔性材料により構成される。結合パッドはサンプルに対して前置フィルタとして動作しても良い。

【0223】

膜システムは、吸収パッド112を含んでもよく、それも多孔性または吸水性部材と流体連通しており、そしてそれは装置を通して液体を連続的に引き出す。吸収ストリップは、セルロース紙または他の当業者に知られている材料からなっても良い。

【0224】

図2Aを参照すると、典型的な免疫検定装置が示されている。該装置は、検査ストリップおよびハウジングアセンブリ200を含み、ハウジング202は概して検査ストリップ100（図1）を囲み、そしてそれを通して検査サンプルが加えられる開口204に加えて、検出および制御ゾーン206の上方に開口を含む。検出および制御ゾーン206は、検査サンプルにおけるアナライトの量に相関

がある読み取り装置により、標識の量の計測を可能とする。ハウジング202は、その上面208に、ハウジング202を把持するのに用いられる膨出された端部210を含み、それを通してサンプルがハウジング202内の免疫アッセイ検査ストリップの結合パッド108に加えられるアプリケーションウィンドウ204（またはサンプルウィンドウ）を含む。ハウジング202は、それを通して免疫アッセイの検査結果を見ることができる検査ウィンドウ214を含んでいる。図示された実施形態によれば、検査ウィンドウ214（あるいはサンプルウィンドウ212）内にはウィンドウ材料は何も設けられていない。したがって、ハウジング202の外部から検査ウィンドウ214を通る、免疫アッセイ検査ストリップへの光路は、透明材料によってさえも妨げられていない。他の代替的な実施形態は、光学的に透明な材料（ここに説明された装置により射出された光によって射出された波長において透明な）を含んでもよいが、それは好ましくはない。図2Aおよび図2Bに示されるように、ハウジングは、バーコード216または316として例示され、読み取り装置または分離された読み取りの装置にて読み取られ、特定の装置および／または検査実行または他の情報に付随する識別情報に結びつけられる記号体系を含んでいる。

【0225】

代替的な検査装置の実施形態が図2Bに示されている。装置の構成要素は、図3に示されており、そしてハウジングの上側および下側の部材302および304並びに検査ストリップ100を含んでいる。サンプルアプリケーションポート306、検査ウィンドウ308および任意に含まれるバーコード316も示されている。

【0226】

次に図4を参照すると、図2Aの免疫アッセイ検査ストリップハウジング202の上面図が示されている。図示されているのは、サンプルウィンドウ212、および検査ウィンドウ214、および拡大されたグリップ部210である。ハウジング202内に免疫アッセイ検査アセンブリを保持するための構造402、並びにハウジング202上側および下側の各半部を互いにしっかりと固定するための構造404も図示されている。

【0227】

次の図5を参照すると、免疫アッセイ検査ストリップ100のためのハウジング202の側面断面図が図示されている。図示されているのは、サンプルウィンドウ212、検査ウィンドウ214、およびハウジング202内の所定個所に免疫アッセイ検査ストリップアセンブリを保持するための構造402である。図から明らかなように、ハウジング202の上半部502は、ハウジング202の下半部504と結合されている。免疫アッセイ検査ストリップは、ハウジング202の上側および下側の半部502、504の各々の間にサンドイッチされていて、上半部502の構造402により適切な位置にしっかりと組み合っている。免疫アッセイ検査ストリップは、免疫アッセイ検査ストリップアセンブリがハウジング内にしっかりと固定されたときに、検査ウィンドウ214を通して見えるように配置され、且つ結合パッドは、サンプルウィンドウ212を介して接触可能となるように配置される。

【0228】

これらの装置は、ここに提供される反射率読み取り装置と共に使用するために特別に適合されている。

【0229】

B. 色付けされたラテックス標識およびラテックス標識を用いるアッセイ

免疫アッセイ検査ストリップは、プラスチックバックング上に支持された膜システムを含んでいる。膜システムは、3つの部分的にオーバーラップした材料、ポリビニルアルコール（PVA）により処理されたWhatmanグラスファイバ（F075-07S、長さ2.4cm）からなる結合パッド、Sartoriusにより供給されるのニトロセルローズストリップ（8 μ m、長さ3.3cm）およびWhatman C7218（長さ1.65cm）のセルローズ紙からなる吸収パッドから形成されている。これら3つの材料は、相互に流体連通している。結合パッドとニトロセルローズとは、1mmだけオーバーラップしており、ニトロセルローズと吸収パッドとは4mmだけオーバーラップしている。膜材料は手で積層され、膜カードに添着され、そしてそれはAzcoギロチン圧縮カッターを用いて切断され、G&L粘着膜を用いる。

【0230】

結合パッドは、青色染料を含むラテックス粒子に結合されるマウス単クローン性抗fFN抗体（FDC-6またはA137）を含んでいる。結合パッドは、サンプルについて前置フィルタとして動作し、それにおいては検定が実行された後に、サンプルからの粘液は結合パッド内に残る。

【0231】

スチレンおよびアクリル酸から重合されたラテックス粒子は、適切なラテックス粒子であればよい（Bangs Laboratoriesから入手可能であるようなもの）。粒子は、界面活性剤が加えられた水溶液の中で重合される。粒子は、有機溶剤中で粒子を膨張させ且つ染料を加えることにより、青色染料により内部的に標識付けされる。それから粒子は、粒子を収縮させ且つ染料を閉じこめさせる水溶液中に配置される。染料は有機可溶性の青色染料である。カルボキシル基は、抗体に結合させるためビーズの表面に共有結合で結合する。粒子（Bangs Uniform Microsphere Stock D0004031CB）は、界面活性剤を含む2.5～10%の水溶性懸濁液として供給され、且つ0.4 μm の標準偏差で0.40 μm の平均直径を有し、且つ $1.405 \times 10^{13} \mu\text{m}^2/\text{g}$ の表面積を有する。

【0232】

抗体は、EDAC、カルボジイミド結合反応物を用いてワンステップ共有結合結合プロセスで、ラテックス粒子に結合する。結合は、ほぼ1%の固体、50 $\mu\text{g}/\text{mg}$ ビーズ合計結合タンパク質（Bead BCA）、および50%より多い、好ましくは80%の共有結合結合タンパク質（Tris-SDS + Bead BCA）という特性である。

【0233】

ラテックス粒子に結合する抗体は、胎児フィブロネクチンに対して特有のマウス単クローン性抗体である。抗体（FDC-6またはA137単クローン性）American Type Culture Collectionに承認番号ATCC HB 9018として寄託された。（アメリカ合衆国特許第4,894,326号参照）は、腫瘍細胞ラインからの全分子腫瘍胎児フィブロネクチン

に対して上昇される。抗体は、腹水として生成され、タンパク質Gによって純化され且つPBS緩衝液に透析される。

【0234】

ニトロセルロースストリップは、2つの別々のゾーン、すなわち検出ゾーンおよび制御ゾーンを含み、そこでは2つの異なる抗体が固定される。検出ゾーンは、捕捉抗体として、固定されたアンチフィブロネクチン多クローン性抗体を含むのに対し、制御ゾーンは、固定されたヤギアンチマウス多クローン性抗体を含む。該アンチフィブロネクチン多クローン性抗体は、ヤギで生成される。抗血清は、商業ソースから得られ、純化されたフィブロネクチン（抗原）を樹脂に結合させることにより生成される、フィブロネクチンコラムを用いることにより純化される。抗血清は、樹脂を含むコラムを通過する。非結合材料を洗い流したのち、抗体は、低pHグリシンを通して溶離される。それから、純化された抗体が透析される。制御ゾーンに固定された純化されたヤギアンチマウスIgG抗体（GAMGG）は、商業ソース（例えばBiosource）から得られ、または、所望であれば、例えば血清をマウスIgGコラムに通すことにより調製することができ、これは抗体を結合し、そしてグリシンを用いて、あるいはいずれかの適切な方法を用いて抗体を溶離する。

【0235】

抗体は、容積式セラミックピストンポンプディスペンサであるIVEK Linear Stripperを用いて、結合パッドおよびニトロセルロースストリップに適用される。アンチフィブロネクチン多クローン性捕捉抗体は、クエン酸塩、リン酸塩およびNaClを含む、1×Spotting Buffer P/N 00387に、1mg/mlの抗体濃度および1μl/secのストライピングレートにて適用される。検査ラインの位置は、ストリップの基端から約37~40mm、好ましくは38~39mmである。対照抗体は、1×Spotting Buffer P/N 00387に、0.5mg/mlの抗体濃度および1μl/secのストライピングレートにて適用される。制御ラインの位置は、ストリップの基端からほぼ43~46mm、好ましくは44.5~45.5mmである。抗体ストライプの寸法は、ほぼ8.1mm（幅）×0.5~1.0

mm (高さ)、または他の適切なサイズである。ニトロセルロースストリップは、そうでなければ、非特定の結合部位をブロックするために捕捉および対照抗体の適用の後には処置されない。

【0236】

検出および制御ストライプは、ストリップに適用され、それから少なくとも24時間室温にて乾燥させ、その後、結合体がストリップ上にストライプを形成する。結合体は、100mM Trisにおいて、20%のスクロース、0.2%のBSA、0.05%のTW20および0.05%のアジ化ナトリウムを含む希釈剤に混合される。結合体の適用の後、ストリップは、好ましくは37℃で30分、または少なくとも室温で24時間、またはそれらと等価条件で、乾燥される。

【0237】

検査ストリップは、結合パッド領域の上方に、それを通して検査サンプルが適用される円形開口、並びに検出および制御ゾーンの上方に直線状の開口を含む開口と共に、下側部材および上側部材を含むハウジング内に収容される。円形のアプリケーション開口は、検査ストリップに接触している。ラテックス結合体は、サンプルアプリケーション開口よりも若干下流側に配置される。上側および下側部材は、検査ストリップをサンドイッチして一緒に結合される。検査ストリップは、ハウジング内に取り出せないように閉じこめられ、そして装置は、再使用可能とすることを意図していない。上側部材は、検査サンプルにおける胎児フィブロネクチンの量を示す標識の量を計測する読み取り装置と共に使用するために構成されている。

【0238】

C. コロイド性金標識およびコロイド性金標識を用いるアッセイ

代替的な実施形態において、コロイド性金が抗体の標識付けに用いられる。検査ストリップ構造は、ラテックス粒子の実施形態についての例1Aに説明したのと同様であり、次のように変形する。

【0239】

コロイド性金アッセイにおいては、ヒト成人に対するヤギ多クローン性抗体お

よび胎児フィブロネクチンが、結合パッドに存在し、固定されたマウス単クローンアンチ胎児フィブロネクチン抗体（胎児フィブロネクチンのIII CS領域に特有の）が、ニトロセルロース検査ストリップの検出ゾーンに存在し、そして固定されたヒト成人フィブロネクチンが制御ゾーンに存在する。

【0240】

アンチフィブロネクチン抗体（多クローン性）は、アンチフィブロネクチン抗体をコロイド性の金に受動的に吸着することにより、コロイド性の金で標識付けされる。この調製は、それからコロイド性金粒子を覆うべくタンパク質およびポリビニールピロリドン（PVP）を含む溶液で処理される。この方法は、GeogheganおよびAckermanにより、Journal of Histochemistry and Cytochemistry、(25 (11) : 1187-1200 (1977)) に記述されている。

【0241】

(例2)

免疫アッセイ処置

A. 色付けラテックス標識

アッセイの実行において、サンプルが綿棒からアンチプロテアーゼ転送バッファ（0.05M Tris バッファ、pH7.4、1% BSA、5mM EDTA、1mMのフッ化フェニルメチルスルホニル（PMSF）、および500カリクレイン単位/mlのAprotinin）に抽出され、15分間37℃に加熱され、そして大きな孔（25 μ ）プランジャフィルタを通して濾過される。それから200 μ lの容積の検査サンプルが、標準的なプラスチックピペットを用いて適用ゾーンの結合パッドに供給される。サンプルにおけるどのfFNも標識付けされた単クローン性抗体に結合され、そして結果の複合体がニトロセルロースストリップへ移動する。複合体が検出ゾーンに入ると、固定されたアンチFN抗体が複合体を結合し、それにより、染料を含むラテックスビーズの集積によって色付けされたストライプを形成する。結合されなかったラテックス結合アンチfFN抗体は、移動し続け固定されたヤギアンチマウス抗体によって捕捉される制御ゾーンに入り、それによって染料を含むラテックスビーズの集積によって色

付けされたストライプを形成する。反応時間は20分である。

【0242】

B. コロイド性金標識

検査ストリップアッセイ処置は、ラテックス粒子の実施形態のための例2Aにおいて記述したのと同様であり、以下の変形を備える。サンプルの抽出に用いるバッファは、トリスアセテート (Tris-acetate) およびタンパク質マトリクス (4%PSAおよび4%PVP) である。

【0243】

サンプルにおける胎児フィブロネクチンおよび成人フィブロネクチンは、結合パッド上で標識付けされたアンチフィブロネクチン抗体結合体に結合される。標識付けされた胎児フィブロネクチン-アンチフィブロネクチン複合体および成人フィブロネクチン-アンチフィブロネクチン複合体、並びに結合されなかった標識付けアンチフィブロネクチン結合体は、ニトロセルロースストリップに移動し、そこでは、それらは固定されたアンチ胎児フィブロネクチン単クローン性抗体を含む検出領域に入る。

【0244】

検出領域においては、固定されたアンチ胎児フィブロネクチン捕捉抗体が、胎児フィブロネクチン-アンチフィブロネクチン複合体に結合し、それによって金標識は、金標識の集中によって色ストライプを形成する。検査領域に結合される金標識の量は、サンプル中の胎児フィブロネクチンの量に相関がある。

【0245】

その後、結合されなかった標識付けされたアンチフィブロネクチン抗体結合体および成人フィブロネクチン-アンチフィブロネクチン複合体は、固定された成人フィブロネクチンを含む免疫アッセイ検査ストリップの制御領域まで通過する。結合されなかったどの抗体結合体も、固定された成人フィブロネクチンに結合し、そこでは金標識は第2の色ストライプを形成する。色付けされたストライプの存在が、アッセイの結果が有効であることを示すのに対し、このストライプの不在は結果が有効でない、すなわち、サンプルが制御領域に到達しないこと、そしてそれによって検査領域における良好な読みが期待できないことを示してい

る。如何なる形成された成人フィブロネクチン-アンチフィブロネクチン複合体も、検出または制御ゾーンに結合しない。

【0246】

(例3)

反射率読み取り装置の動作

検査ストリップは、ここに例示する反射率読み取り装置を用いて読み取られる。この読み取り装置（上述した）は、ハウジング内に支持される免疫クロマトグラフ検査ストリップの読み取りに適合される。反射率読み取り装置は、検査ストリップハウジングを受け入れるためのカセットスロット、および反射光を用いて検査ストリップハウジング内に支持される検査ストリップを読み取るためのセンシングヘッドアセンブリを含んでいる。センシングヘッドアセンブリは、第1の発光ダイオード（LED₁）、第2の発光ダイオード（LED₂）、シリコンフォトダイオード検出器、センシングヘッドアセンブリの底部に配置された狭いスリット（例えば、0.020インチ（約0.051cm）幅）にランダムに配置された39の光ファイバを含んでいる。LED₁は、430nm（青色）の波長を有する光を射出し、そしてLED₂は、595nm（アンバー）の波長を有する光を射出する。光ファイバは、各々13の光ファイバからなる3つのグループ、つまり第1のグループは、LED₁により射出された光をスリットまで伝送し、第2のグループは、LED₂により射出された光をスリットまで伝送し、そして第3のグループはスリットにおいて受けた反射光を光検出器へ伝送するものとして構成される。39のファイバは、スリットに位置する平面内に、それら端部が同一平面上となるように、センシングヘッドアセンブリが反射率読み取りを行うための位置に配置したときに（以下に述べる）、平面を検査ストリップに垂直としてランダムに配列された各々端部を含んでいる。3つのグループの各々の光ファイバは、他の2つのグループのファイバに対して平面内でランダムに配列される。

【0247】

スリット幅は、光ファイバの小さな直径の可能性によりもたらされる現実的な最小値をもって、許容される限り狭く選択される。スリットの最大値は、色付け

されたストライプの幅の約90%よりも大きくすべきでなく、さもないと色付けされたストライプに加えて、ストリップのバックグラウンドが読み取られ、スリットすなわち開口が、色付けされたストライプの真上に配置されない限り、少ない色が検出されるであろう。

【0248】

ハウジングが読み取り装置のカセットスロット内に挿入されたとき、スプリングメカニズムがセンシングヘッドをハウジングの第2の開口の真上まで回転させ、光ファイバによって規定される面が、約0.010インチ（約0.025cm）の距離にてニトロセルロースストリップの面に垂直となるようにする。LED₁ およびLED₂ からの光は、ファイバによりニトロセルロースストリップ上に垂直に伝送され、ストリップから垂直に反射された光は、ファイバにより光検出器へ伝送され得る。

【0249】

センシングヘッドは、LED₁ およびLED₂ を制御しつつ光センサの出力を読み取ることにより、ニトロセルロースストリップの各部において3つの異なる反射率の読みを得る。読み取り装置に漏れ込む周囲光（例えば、スロット入口から漏れ込む光、またはハウジングの白いプラスチックを通して、読み取り装置内に反射する光）の量を決定するのに用いられる第1の読みは、LED₁ およびLED₂ を共に消灯して得る暗い読みである。暗い読みのカウントは、光漏れの補正のために他の2つの読みから減算される。ニトロセルロースに関連するバックグラウンドの反射率を判定するのに用いられる第2の読みは、LED₁ をパルス状に点灯し、且つLED₂ を消灯して得る。検査ストリップ上のラテックス標識の存在を検出するのに用いられる第3の読みは、LED₂ をパルス状に点灯し、且つLED₁ を消灯して得る。制御回路は、光検出器の出力を読み取り且つLED₁ およびLED₂ のオン/オフ動作を制御する。メモリ回路は、未処理のおよび/または処理されたデータを格納する。データは、適宜なるインタフェース（例えば、アルファニューメリック文字マトリクス）を介して、オペレータに対して表示されてもよい。

【0250】

スプリングメカニズムにより、ハウジング上に配置された後、センシングヘッドは、ヘッドにニトロセルロースストリップの露出面全体（検出ゾーンおよび制御ゾーンを含む）を走査することを可能とするために、検査ストリップを横切ってスライド可能に移動し得る。好ましい実施形態においては、この距離は、ほぼ0.452インチ（約1.51cm）である。該ヘッドは、スライド可能にレール（例えば、ガイドロッド）に結合され、且つステッパモータにより駆動されるウォームまたはスクリュウギアに結合される。制御回路の制御の下にステッパモータは、ヘッドをレールに沿って小さなステップ（例えば、0.002インチ（約0.0051cm）／ステップ）で駆動する。各ステップにおいて、制御回路は、上述した3つの読みを得る。制御回路は、光ファイバがニトロセルロースストリップの露出面の真上を垂直に通過し、各ステップ毎に一連のシーケンスの小さなステップで、一連のシーケンスの暗、LED₁ およびLED₂ の読みを得るように、ヘッドを移動させる。制御回路は、それから3つの読みの各シーケンスにおいて光検出器から読み取ったデータを、f FNの存在または濃度を判定すべく処理する。

【0251】

検出および制御ラテックスストライプは、各々約0.020インチ（約0.051cm）幅であり、センシングヘッドの各ステップは約0.002インチ（約0.0051cm）長であるので、各ストライプ内で約10ステップが存在するであろう。したがって、10セットの3つの読みが（すなわち暗、LED₁ およびLED₂）ストライプの各々について存在し、読みセットの残りはどのストライプにも得られない。

【0252】

制御回路は、光漏れを補正するために、対応するステップにおいて、最初に「暗い読み」の減算を施すことにより、LED₁ およびLED₂ の読みを処理する。補正されたLED₁ およびLED₂ の読みは、f FNの濃度を判定するための比例計量アルゴリズムに入力される。アルゴリズムは、検出および制御ゾーンにおける読みの比に基づいている。f FNの高い濃度を含むサンプルであれば、検出ゾーンにおけるラテックスの読みは相対的に高くなり、制御ゾーンにおける読

みは低くなる。しかしながら f F N の低い濃度を含むサンプルであれば、検出ゾーンにおけるラテックスの読みは相対的に低くなり、制御ゾーンにおける読みは高くなる。アルゴリズムは、各ステップについて、(アンバーカウントー暗カウント) / (ブルーカウントー暗カウント) に等しい反射率の比を計算する。概して、光漏れは、最小であるので、このステップは省略することができる。もしも、反射率比がステップの関数のようなグラフになれば、結果は2つのストライプにおいて生じるピークを有する2ピークグラフとなる。グラフは、バックグラウンドを横切るS字状の計算、および2つのピークの各々の下方の面積を積分するガウス計算により、数学的に解析される。そこで、f F N 濃度は、2つのピークの各々の下方の積分面積の比に基づいて決定される。

【0253】

動作においては、検査ストリップハウジングが、読み取り装置のカセットスロットに挿入され、センシングヘッドが、露出されたニトロセルロースストリップ上に回転して降下され、制御回路がヘッドを初期位置に移動させる。制御回路は、ヘッドを検出および制御ゾーンを含むニトロセルロースストリップの露出面上を横切って、0.002インチ(約0.0051cm)の小さな増分で移動させる。各ステップにおいて、制御回路は、LED₁ およびLED₂ の両者の消灯により光検出器出力の第1の読みをとり、LED₁ のパルス状の点灯およびLED₂ の消灯により第2の読みを取り、LED₁ の消灯およびLED₂ のパルス状の点灯により第3の読みをとる。

【0254】

制御回路は、センシングヘッドをステップ動作させ、3つの読みを繰り返す。この処理は、226ステップ(0.002インチ(約0.0051cm)/ステップで0.452インチ(約1.15cm))の各々について、全面が読み取られるまで繰り返される。制御回路は、それから未処理データを解析し、f F N の存在および濃度を判定する。出力値はオペレータインタフェースを介して表示される、または他のコンピュータまたは装置に出力され得る。

【0255】

当業者には、変形は明確であろうから、本発明は特許請求の範囲によってのみ

限定されることを意図している。

【図面の簡単な説明】

【図1 A】

免疫アッセイ検査ストリップのようなアッセイ検査ストリップの上面図である。

【図1 B】

図1のアッセイ検査ストリップの側面図である。

【図2 A】

図1 Aおよび図1 Bのアッセイ検査ストリップおよびハウジングアセンブリを含み、且つハウジングに任意に添設され得るバーコードを示すアッセイ装置の斜視図である。

【図2 B】

図1 Aおよび図1 Bのアッセイ検査ストリップおよびハウジングアセンブリを含み、且つハウジングに任意に添設され得るバーコードを示すアッセイ装置の代替的な実施形態の斜視図である。

【図3】

図2 Bのアッセイ装置の該装置における個々の構成要素を示す斜視図である。

【図4】

図1のアッセイ検査ストリップの典型的なハウジングアセンブリの上面図である。

【図5】

図4のハウジングアセンブリのアセンブリ側面図である。

【図6】

アッセイ読み取り装置およびそれに挿入されるアッセイ装置の、該読み取り装置の典型的な実施形態についての、1つの実施形態の上面図である。

【図7】

アッセイ読み取り装置の典型的な実施形態内において、下側ハウジングのカセットスロットに挿入され、リーダヘッドアセンブリまで延在する図2 Aの図示アッセイ装置の部分斜視図である。

【図8】

アッセイ装置がそこに挿入され、且つ該アッセイ装置が読み取り装置のカセットスロットに完全に挿入されたときの、アッセイ装置に関連して配置されたステッパモータが示される、図7のアッセイ読み取り装置の下側ハウジングの上面図である。

【図9】

完全に挿入されたアッセイ装置に関連して図示位置のステッパモータに完全に挿入された図2Aのアッセイ装置を有し、該アッセイ装置の検査開口を覆う下側位置における図示位置のリーダヘッドを有し、そしてリーダヘッドをその下側位置に下げようとして該アッセイ装置に係合され図示キャリッジホイールを有する、図7の読み取り装置の下側ハウジングの側面図である。

【図10】

図6の読み取り装置内に見られるようなリーダヘッドアセンブリの側面図である。

【図11】

図10のリーダヘッドアセンブリのリーダヘッドの側面図である。

【図12】

図10のリーダヘッドアセンブリの逆の角度の側面図である。

【図13】

図11のリーダヘッドアセンブリの逆の角度の側面図である。

【図14】

アッセイ読み取り装置内でアッセイ装置をリーダヘッドアセンブリ内へ挿入し、且つそれから取り出すのに適する上昇位置に、リーダヘッドアセンブリを回転させるように作動させた図10のリーダヘッドアセンブリの側面図である。

【図15】

図11のリーダヘッドの端面図である。

【図16】

図10のリーダヘッドの端面図である。

【図17】

第1および第2の発光ダイオード、光検出器、対応する光ファイバ束、およびその下側端部における開口が描かれた、図11のリーダヘッドアセンブリの切断図である。

【図18】

図17の開口および光ファイバ束の光ファイバのファイバ端部を示す、図17のリーダヘッドのリーダヘッドチップの部分詳細断面図である。

【図19】

個々の光ファイバのファイバ（光ファイバ伝導体）を配置するS字状パターンを示す図17および18のリーダヘッドの開口の詳細底面図である。

【図20】

そこから光ファイバ束が第1の発光ダイオードからの光を伝導する、図17の第1の発光ダイオードにおける対応する光ファイバ束の詳細端面図である。

【図21】

アッセイ検査ストリップの制御領域における背景光の量を判定するように、アッセイ検査ストリップが解析される処理を描く模式図である。

【図22】

アッセイ検査ストリップの制御部位における第1の照明に起因する反射の量を判定するように、アッセイ検査ストリップが解析される処理を描く模式図である。

【図23】

アッセイ検査ストリップの制御部位における第2の照明に起因する反射の量を判定するように、アッセイ検査ストリップが解析される処理を描く模式図である。

【図24】

バーコードを読み取るように適合された、読み取り装置の典型的な実施形態の側面図である。

【図25】

アッセイ装置の典型的な実施形態に対応するバーコードの一例を示す図である。

【図1A】

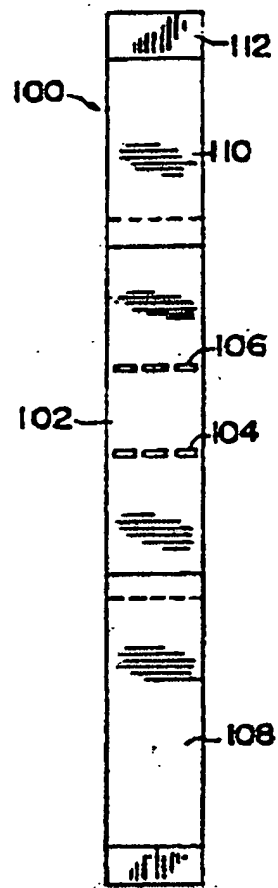


FIG. 1A

【図1B】

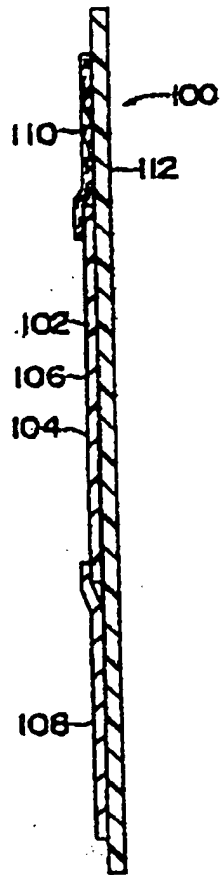


FIG. 1B

【図2A】

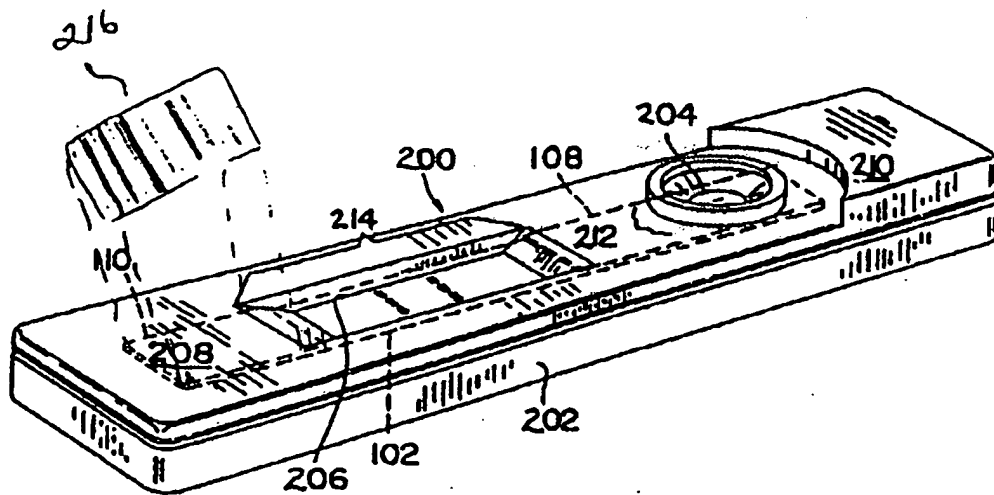
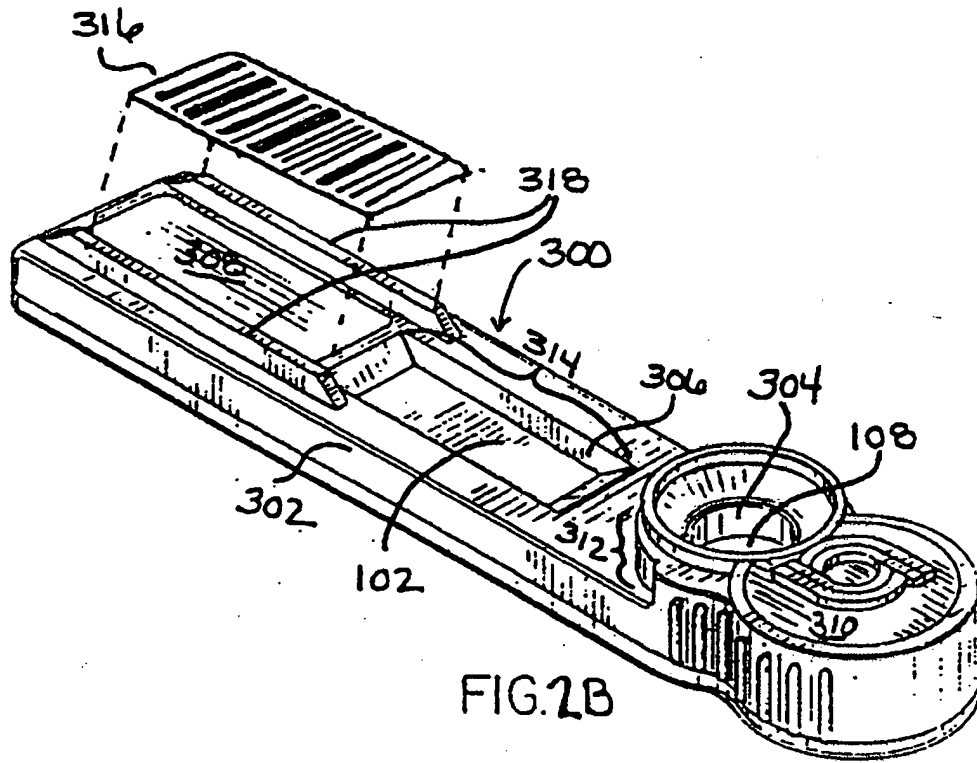


FIG. 2A

【図2B】



【図3】

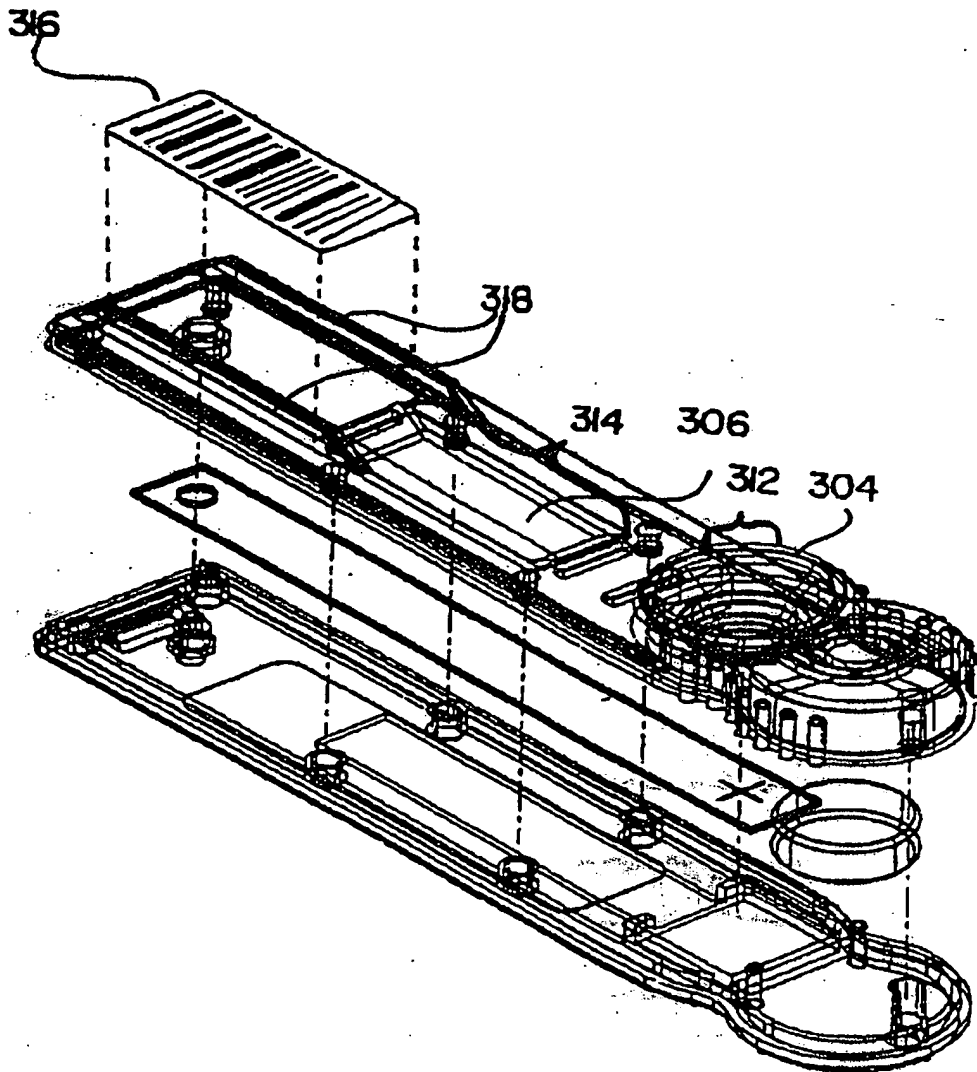


FIG. 3

【図4】

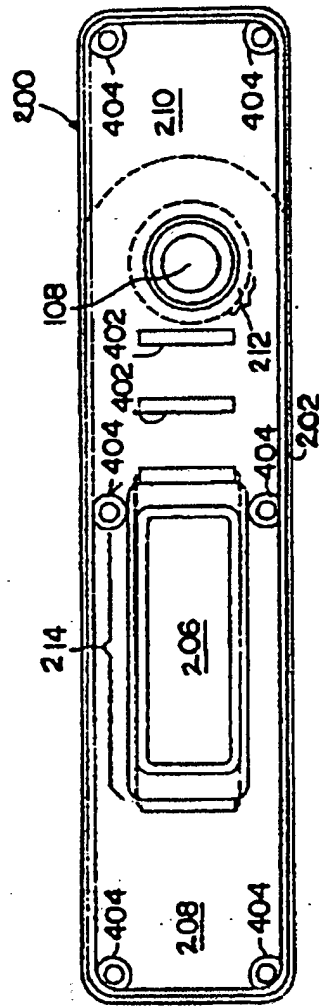


FIG. 4

【図5】

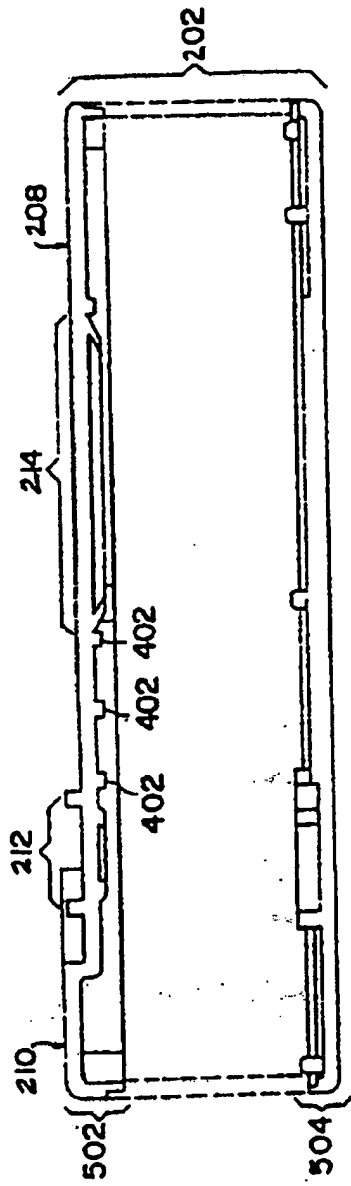


FIG. 5

【図6】

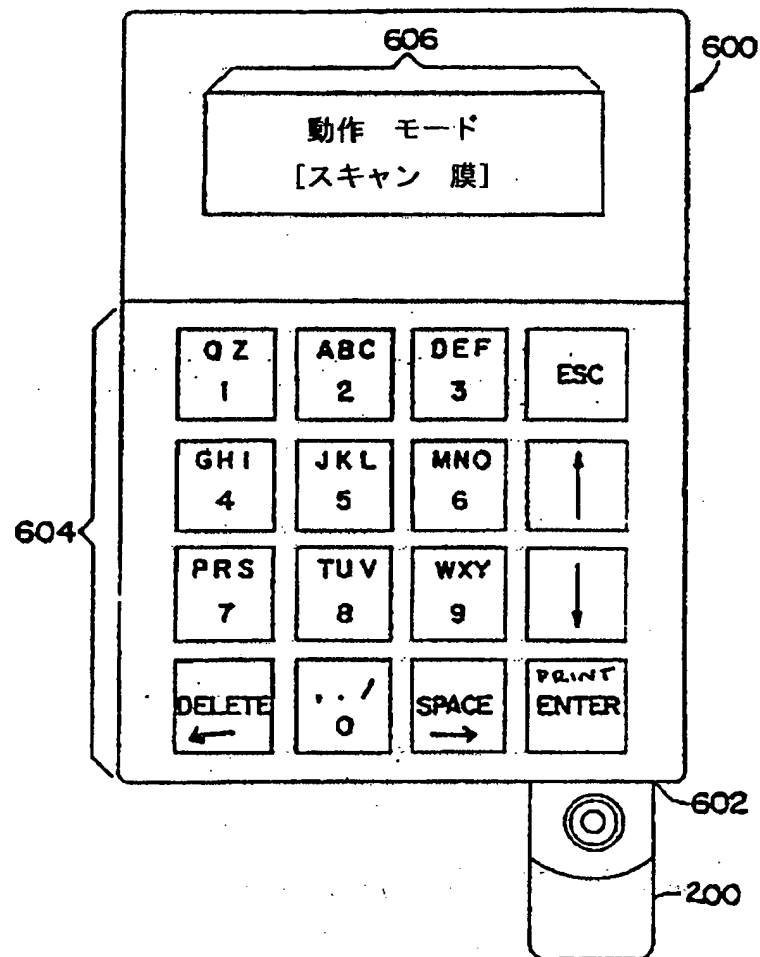


FIG. 6

【図7】

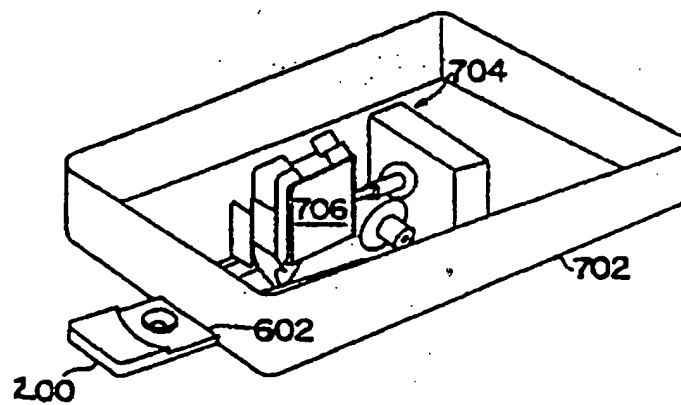


FIG. 7

【図8】

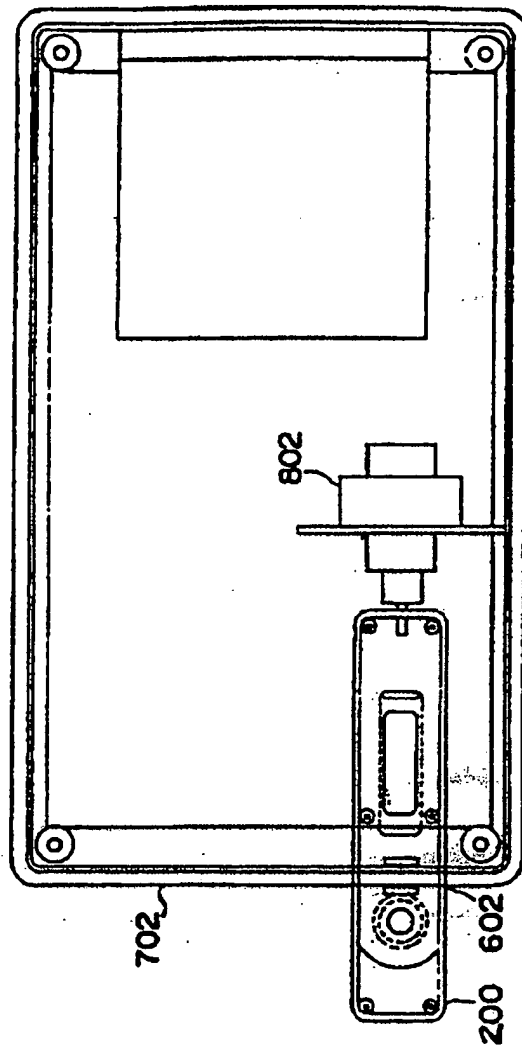
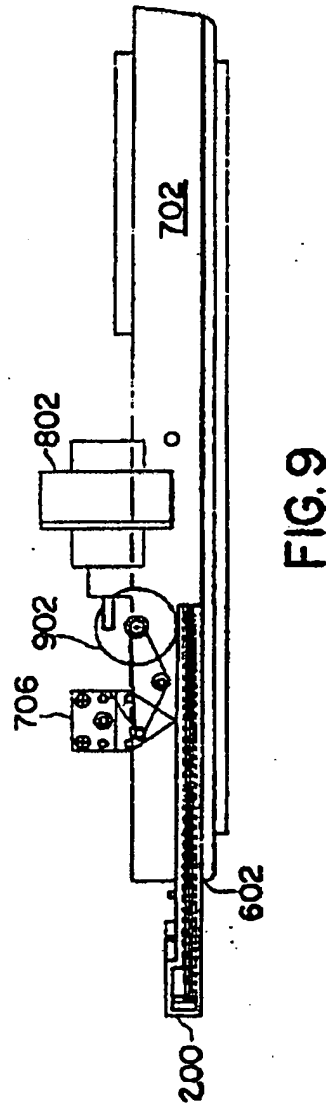
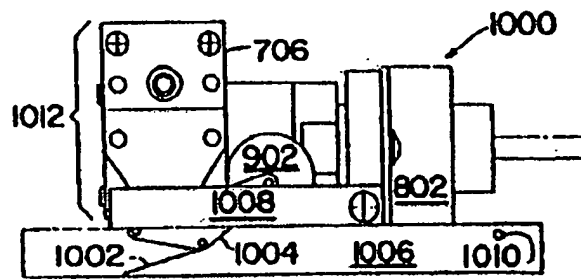


FIG. 8

【図9】



【図10】



【図11】

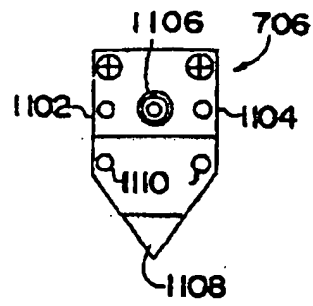


FIG. 11

【図12】

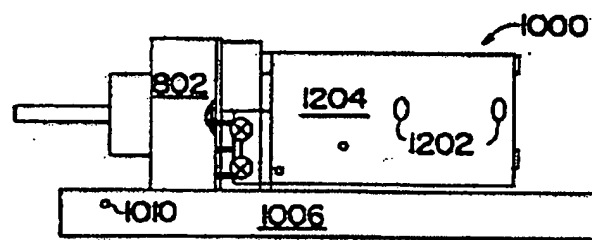


FIG. 12

【図13】

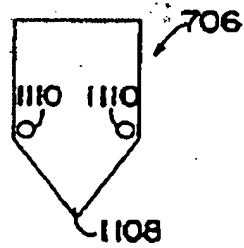


FIG. 13

【図14】

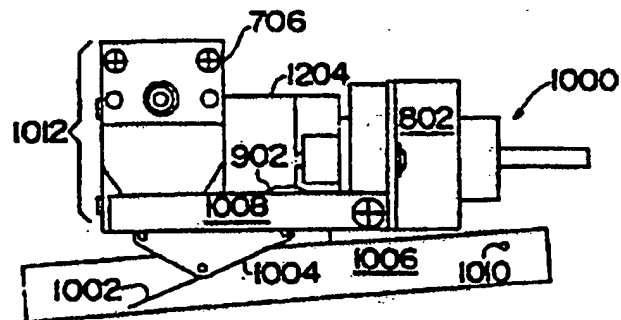


FIG. 14

【図15】

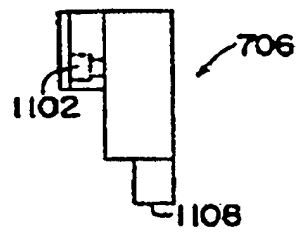


FIG.15

【図16】

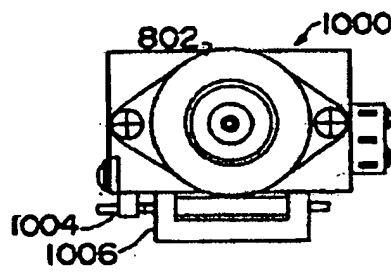


FIG.16

【図17】

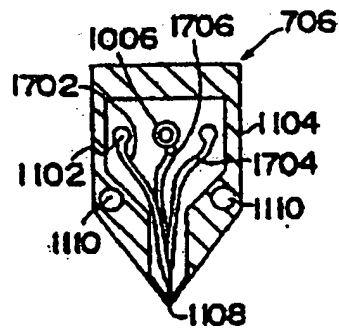


FIG.17

【図18】

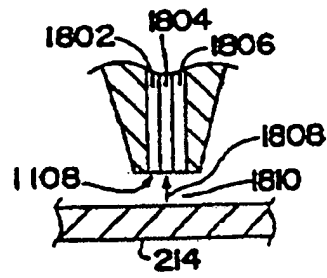


FIG.18

【図19】

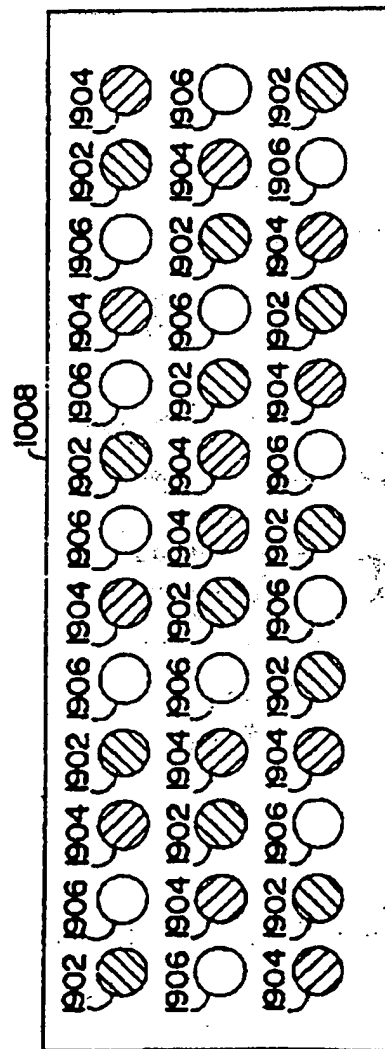


FIG.19

【図20】

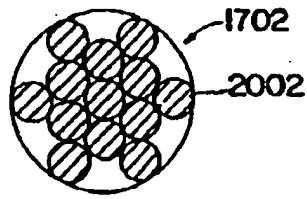


FIG. 20

【図21】

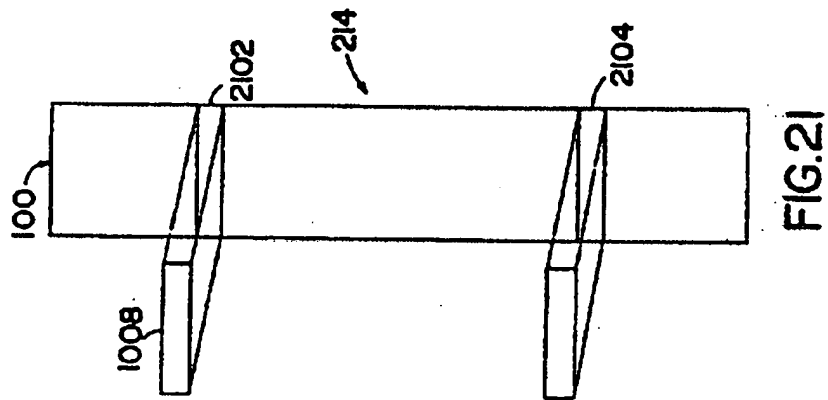


FIG. 21

【図22】

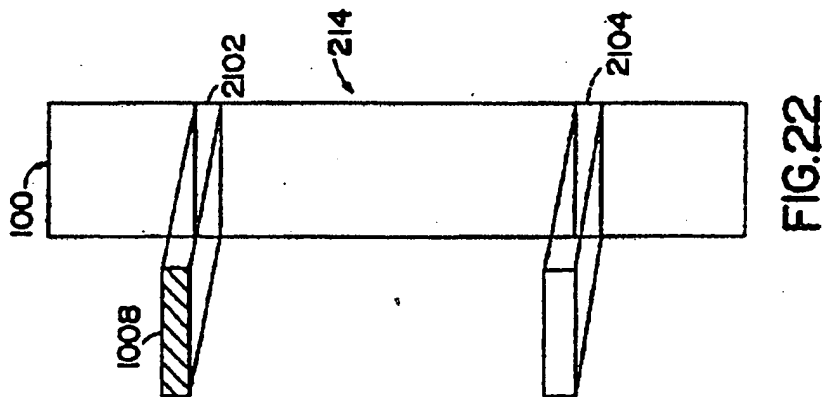


FIG. 22

【図23】

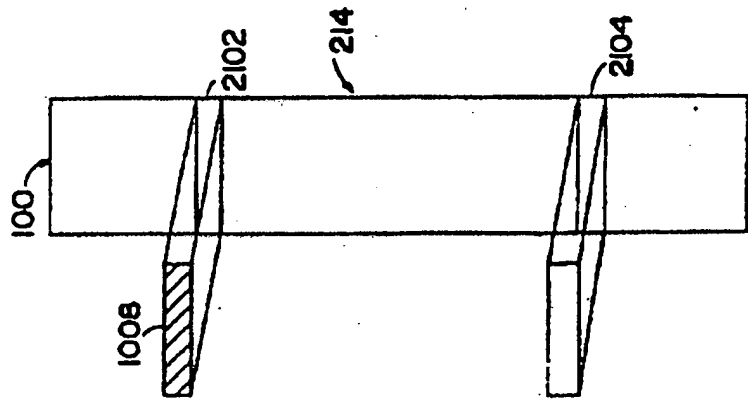


FIG.23

【図25】



FIG. 25

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成11年12月17日(1999.12.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 サンプルにおけるアナライトの量を判定するのに用いるリーダヘッドであって、

リーダヘッドボディと、

発光ダイオードと、

発光ダイオードに光学的に結合された第1の光ファイバ束と、

光検出器と、

光検出器に光学的に結合された第2の光ファイバ束と、

リーダヘッドボディの開口と、

開口にS字状分布で配設された複数の光ファイバ伝導体の端部であって、該光ファイバ伝導体端部の第1の部分は、第1の光ファイバ束の光ファイバ伝導体からなり、且つ該光ファイバ伝導体端部の第2の部分は、第2の光ファイバ束の光ファイバ伝導体からなる光ファイバ伝導体端部と、

を備えたリーダヘッド。

【請求項2】 請求項1に記載のリーダヘッドを備えた反射率読み取り装置。

【請求項3】 アッセイ検査ストリップを読み取るように適合された請求項2に記載の読み取り装置。

【請求項4】 読みを診断パラメータに相関させるためのソフトウェアをさらに具備する請求項2に記載の読み取り装置。

【請求項5】 ソフトウェアは、判定支援システムを備えた請求項4に記載の読み取り装置。

【請求項6】 ソフトウェアはニューラルネットワークを備えた請求項5に記載の読み取り装置。

【請求項7】 実質的に同一平面上の関係をなして配設された複数の光ファイバ伝導体端部を含む請求項2に記載の読み取り装置。

【請求項8】 他の発光ダイオードと、
他の発光ダイオードに光学的に結合された第3の光ファイバ束と、
第3の光ファイバ束の光ファイバ伝導体からなる光ファイバ伝導体端部の第3の部分と、
をさらに具備する請求項2に記載の読み取り装置。

【請求項9】 光ファイバ伝導体端部における光ファイバ伝導体の間および周囲に接合剤を含み、該接合剤は光ファイバ伝導体端部を前記S字状分布に保持する、請求項8に記載の読み取り装置。

【請求項10】 前記発光ダイオードは、第1の波長の光を放射するように適合され、且つ前記他の発光ダイオードは、第2の波長の光を放射するように適合された請求項9に記載の読み取り装置。

【請求項11】 イメージを含む検査ストリップの面を読み取る方法であって、

請求項2に記載の読み取り装置におけるリーダヘッドを、イメージを含む面を越えて第1の位置へ走査することと、

イメージを含む面から反射される光の第1の量を判定することと、

第1の波長の光で前記面を照射し、且つ前記面から反射される光の第2の量を判定することと、

第2の波長の光で前記面を照射し、且つ前記面から反射される光の第3の量を判定することと、

イメージの強度または形状に関連してパラメータを決定することと
を有する方法。

【請求項12】 パラメータは、サンプルにおけるアナライトの量であり、そしてそれは反射された光の第1の量、反射された光の第2の量および反射された光の第3の量の関数である請求項11に記載の方法。

【請求項13】 方法は、読みをサンプルにおけるアナライトの量に相関させることにより、サンプルにおけるアナライトの量を判定するためのものである請求項11に記載の方法。

【請求項14】 前記面は、アッセイ検査ストリップを有する請求項11に記載の方法。

【請求項15】 前記第1の波長の光で照射することは、前記第1の波長の光で照射し、前記第1の波長は、免疫アッセイ検査ストリップの全ての領域から実質的に均等に反射するように選択され、それによって前記光の第2の量は免疫アッセイ検査ストリップを示す請求項11に記載の方法。

【請求項16】 前記第2の波長の光で照射することは、前記第2の波長の光で照射し、前記第2の波長は、免疫アッセイ検査ストリップの検査領域から実質的に最も反射するように選択され、それによって前記光の第3の量は、免疫アッセイ検査ストリップの検査領域における標識の量を示す請求項11に記載の方法。

【請求項17】 アナライトは、胎児のフィブロネクチンである請求項12に記載の方法。

【請求項18】 診断またはリスクアセスメント検査により得られる結果を判定するためのポイントオブケアシステムであって、

ポイントオブケア検査と、

該検査により得られるデータを分析するための請求項2に記載の読み取り装置と、

検査により得られる結果を分析するためにプログラムされたソフトウェアとを具備するシステム。

【請求項19】 ハウジングボディと、
検査装置を受け入れるべく適合されたカセットスロットと
を備えたリーダハウジングも含む請求項18に記載のシステム。

【請求項20】 読み取り装置は、ソフトウェアサブシステムによって修正されるプロセッサを含む制御ユニットをさらに備え、該ソフトウェアは、検査において生成されたデータを解析するためのものである請求項19に記載のシステム。

ム。

【請求項21】 読み取り装置は、ソフトウェアサブシステムによって修正されるプロセッサを含む制御ユニットを備え、該ソフトウェアは、検査において生成されたデータを解析するためのものである請求項18に記載のシステム。

【請求項22】 ポイントオブケア検査は、免疫アッセイである請求項18に記載のシステム。

【請求項23】 検査は、状態を有するリスクまたは状態の診断を査定する請求項18に記載のシステム。

【請求項24】 状態は、不妊に関連するもの、神経性障害、心臓血管障害、炎症性障害、ウィルス性または細菌性の感染症、ホルモン性障害、代謝障害、あるいは遺伝的疾患である請求項18に記載のシステム。

【請求項25】 検査の結果は、定性的なものである請求項18に記載のシステム。

【請求項26】 検査の結果は、定量的なものである請求項18に記載のシステム。

【請求項27】 検査は、免疫アッセイ検査ストリップであり、該免疫アッセイの結果は、色の変化または反射率読み取り装置を用いて検出し得る他の特性により検出可能であり、そして読み取り装置は、反射率読み取り装置である請求項18に記載のシステム。

【請求項28】 免疫アッセイ検査ストリップは、

(a) サンプル塗布構成要素となる接合パッドと、

(b) 液体サンプルを検査ストリップに沿って移送することができ、その上で免疫反応が生ずる固体支持体となる多孔性または吸水性部材と、

(c) 装置を通して液体を連続的に吸引させる吸収パッドとを具備し、

膜システムの物質が、単一の流体流通路を形成し、且つ検査ストリップは、読み取り装置によって読み取られるべく構成された請求項27に記載のシステム。

【請求項29】 多孔性または吸水性部材は、検出ゾーンにおいて、目的のアナライトに結合する固定された捕捉抗体を備えている請求項28に記載のシステム。

【請求項30】 接合パッドは、拡散的に結合された抗体を備え、
該抗体は、対象アナライトに結合され、且つ比色測定にまたは蛍光測定に検出可能な標識によって標識付けされている請求項22に記載のシステム。

【請求項31】 読み取り装置は、反射率読み取り装置である請求項18に記載のシステム。

【請求項32】 反射率読み取り装置は、検査ストリップの読み取りによって得た反射率信号を、サンプルにおけるアナライトの存在の判定に変換するデータ換算およびカーブフィッティングアルゴリズムを用いるデータ処理ソフトウェアを備えている請求項31に記載のシステム。

【請求項33】 複数の光ファイバ伝導体端部は、実質的に同一平面上の関係をなすようにさらに配設された請求項1に記載のリーダヘッド。

【請求項34】 発光ダイオードに光学的に結合された第1の光ファイバ束は、発光ダイオードからの光を伝送するように適合され、

光検出器は、反射光に応答して反射信号を生成するように適合され、

光検出器に光学的に結合された第2の光ファイバ束は、光検出器への反射光の量を伝送するように適合され、

複数の光ファイバ伝導体の端部は、開口にS字状分布で配設され、該光ファイバ伝導体端部の第1の部分は、第1の光ファイバ束の光ファイバ伝導体からなり、且つ該光ファイバ伝導体端部の第2の部分は、第2の光ファイバ束の光ファイバ伝導体からなり、該複数の光ファイバ伝導体端部はさらに実質的に同一平面上の関係をなすように配設される、

請求項1に記載のリーダヘッドを具備する反射率読み取り装置。

【請求項35】 ハウジングボディと、

アナライトを計測するための検査装置を受け入れるべく適合されたカセットスロットと

を備えたリーダハウジングをさらに具備する請求項34に記載の読み取り装置。

【請求項36】 サンプルにおけるアナライトの量を判定するためのものである請求項34に記載の読み取り装置。

【請求項37】 検査装置は、免疫アッセイ装置である請求項34に記載の

読み取り装置。

【請求項38】 ソフトウェアサブシステムによって修正されるプロセッサを含む制御ユニットをさらに具備する請求項34に記載の読み取り装置。

【請求項39】 ソフトウェアサブシステムによって修正されるプロセッサを含む制御ユニットをさらに具備する請求項35に記載の読み取り装置。

【請求項40】 前記プロセッサは、反射信号を検出し、且つそれに応答してアナライトの量を示す出力信号を発生するための手段を含む請求項38に記載の読み取り装置。

【請求項41】 ソフトウェアは、判定支援システムを備えた請求項39に記載の読み取り装置。

【請求項42】 判定支援システムは、ニューラルネットである請求項41に記載の読み取り装置。

【請求項43】 リーダヘッドは、
2個の発光ダイオードと、
第1の発光ダイオードに光学的に結合された第1の光ファイバ束と、
第2の発光ダイオードに光学的に結合された第2の光ファイバ束と、
光検出器と、
光検出器に光学的に結合された第3の光ファイバ束と、
リーダヘッドボディの開口と、
開口にS字状分布で配設された複数の光ファイバ伝導体の端部であって、該光ファイバ伝導体端部の第1の部分は、第1の光ファイバ束の光ファイバ伝導体からなり、且つ該光ファイバ伝導体端部の第2の部分は、第2の光ファイバ束の光ファイバ伝導体からなる光ファイバ伝導体端部と、
をさらに備えた請求項2に記載の反射率読み取り装置。

【請求項44】 読み取り装置に挿入された検査装置上の記号体系を読み取るように適合された請求項43に記載の読み取り装置。

【請求項45】 検査装置に対するリーダヘッドの高さは、調整可能である請求項44に記載の読み取り装置。

【請求項46】 記号体系をデコードするためのソフトウェアをさらに備え

た請求項44に記載の読み取り装置。

【請求項47】 記号体系は、バーコードである請求項44に記載の読み取り装置。

【請求項48】 診断またはリスクアセスメント検査により得られる結果を判定するためのポイントオブケアシステムであって、

ポイントオブケア検査と、

該検査により得られるデータを分析するための読み取り装置と、

検査により得られる結果を分析するためにプログラムされたソフトウェアとを具備するシステム。

【請求項49】 状態は妊娠関連のものであるか、または検査は受胎状態を査定するものである請求項48に記載のシステム。

【請求項50】 ポイントオブケア検査は、検査による結果を表示する検査ストリップを含み、且つ読み取り装置は、該ストリップを読み取るように適合されている請求項48に記載のシステム。

【請求項51】 免疫アッセイは、サンプルにおける胎児のフィブロネクチン(fFN)を検出する請求項49に記載のシステム。

【請求項52】 免疫アッセイによる結果を判定する方法であって、

(a) 抗体の1つが比色測定で検出可能な標識で標識付けされたサンドイッチアッセイで、サンプルをアナライトに固有の抗体と反応させることによって、状態または状態を有するリスクを示す対象アナライトの存在について患者のサンプルを検査することと、

(b) 反射率読み取り装置でアッセイにより生成された、アナライトの存在を示す信号を検出することと、

(c) データ換算およびカーブフィッティングアルゴリズムおよび/またはトレーニングされたニューラルネットワークを採用しているデータ処理ソフトウェアを用いて、検査ストリップを読み取ることによって得られる反射率信号を、サンプルにおけるアナライトの存在または不在または閾値濃度を示すデータに変換すべく、反射率信号から得たデータを処理すること

を有する方法。

【請求項53】 結果は、定性的である請求項52に記載の方法。

【請求項54】 結果は、定量的である請求項52に記載の方法。

【請求項55】 データは、状態に関連するリスクを査定または状態を診断するようにトレーニングされたニューラルネットワークに入力される請求項52に記載の方法。

【請求項56】 アナライトは、胎児のフィブロネクチン（fFN）である請求項55に記載の方法。

【請求項57】 状態は妊娠に関連するか、または免疫アッセイは受胎状態を査定するものである請求項56に記載の方法。

【請求項58】 状態は、不妊関連の障害である請求項56に記載の方法。

【請求項59】 子宮外妊娠、子癇前症、不妊症、早産分娩、切迫分娩、分娩日陣痛誘発、羊膜破裂または妊娠を含みあるいは例えば遡ってクラミジアまたはヘルペスの単体ウィルスのような生殖器の感染症を含む新生児に害を与えるかもしれない妊娠期間中に関する感染症のリスクを査定する請求項56に記載の方法。

【請求項60】 子宮頸腔のサンプルにおける胎児のフィブロネクチンの存在に結びつくリスクの判定または異常状態の識別を読み取るための方法であって

子宮頸腔のサンプルを得て、それをラテラルフロー検査装置上で抗体と反応させ、サンプルにおけるfFNの存在を示す検査装置上のストライプを生成させるようにすること、

リーダヘッドを備えた反射率読み取り装置によって、検査装置を越えて第1の位置へ該リーダヘッドを走査することにより、結果を読み取ることと、

イメージを含む前記面から反射される光の第1の量を判定することと、

第1の波長の光で前記面を照射し、且つ前記面から反射される光の第2の量を判定することと、

第2の波長の光で前記面を照射し、且つ前記面から反射される光の第3の量を判定することと、

サンプルにおけるfFNの量を判定することと

を有する方法。

【請求項61】 前記量を、妊娠に関連する状態の発現のリスク、状態の存在、または受胎状態に相関させることをさらに含む請求項60に記載の方法。

【請求項62】 状態は、子宮外妊娠、不妊症、早産分娩、子癇前症、切迫分娩、分娩日陣痛誘発、羊膜破裂および妊娠を含みあるいは例えば遡ってクラミジアまたはヘルペスの単体ウィルスのような生殖器の感染症を含む新生児に害を与えるかもしれない妊娠期間中に関する感染症からなるグループから選択される請求項61に記載の方法。

【請求項63】 イメージを分類する方法であって、
イメージを特定の程度の許容誤差内で、イメージを再構成するのに用いられ得る1組の求められたパラメータに換算することと、
求められたパラメータを分類手段に入力することと、
分類手段の出力に基づいてイメージの分類を判定することと
を有する方法。

【請求項64】 分類手段は、ニューラルネットワークである請求項63に記載の方法。

【請求項65】 イメージを1組の求められたパラメータに換算する手段は、
イメージを表わす複数のパラメータを含む数学的関数を規定することと、
イメージと数学的関数を用いたイメージの再構成との間の誤差を最小とする数値的手法を用いて、数学的関数のパラメータを最適化することと、
を有する請求項63に記載の方法。

【請求項66】 イメージを1組の求められたパラメータに換算する手段は、
イメージをトレーニングされたニューラルネットワークに入力することであって、ネットワークへの入力イメージを表わし、該ネットワークは、隠された要素の数が該ネットワークへの入力の数より少ない隠された層を有し、そしてネットワークの出力は、イメージの再構成を表わすことと、
求められたパラメータを、トレーニングされたニューラルネットワークの出力

値に設定することと

を有する請求項63に記載の方法。

【請求項67】 イメージを1組の求められたパラメータに換算する手段は

ニューラルネットワークを規定することであって、該ネットワークへの入力はいメージにおける点の座標であり、隠された層は複数の要素を含み、且つ該ネットワークの出力は、イメージにおける関連付けられた点の再構成を表わすことと

ニューラルネットワークを、ネットワーク出力とイメージとの間の誤差が、イメージ内の全ての点について最小化されるようにトレーニングすることと、

求められたパラメータをトレーニングされたニューラルネットワークの隠された層の重みにセットすることと

を有する請求項63に記載の方法。

【請求項68】 検査ストリップによる結果を判定するための方法であって

(a) 走査されたイメージを得るべく反射率読み取り装置で検査ストリップを走査することであって、信号がアナライトの存在を示すことと、

(b) 反射率信号により得られるデータを、検査ストリップの読み取りにより得られる反射率信号を、サンプルにおけるアナライトの存在または不在または閾値濃度の検査結果を示すデータに変換すべく、データ換算およびカーブフィッティングアルゴリズムおよび/またはトレーニングされたニューラルネットワークを採用しているデータ処理ソフトウェアを用いて、

イメージを、特定の程度の許容誤差内でイメージを再構成するのに使用し得る1組の求められたパラメータに換算することと、

求められたパラメータを分類手段に入力することと、

分類手段の出力に基づいてイメージの分類を判定することと

を含む処理により、

処理することと、

を有する方法。

【請求項69】 分類手段は、ニューラルネットワークである請求項68に記載の方法。

【請求項70】 イメージを1組の求められたパラメータに換算する手段は、
イメージを表わす複数のパラメータを含む数学的関数を規定することと、
イメージと数学的関数を用いたイメージの再構成との間の誤差を最小とする数値的手法を用いて、数学的関数のパラメータを最適化することと
を有する請求項68に記載の方法。

【請求項71】 イメージを1組の求められたパラメータに換算する手段は、
イメージをトレーニングされたニューラルネットワークに入力することであって、該ネットワークへの入力イメージを表わし、該ネットワークは、隠された要素の数が該ネットワークに対する入力の数より少ない隠された層を有し、そしてネットワークの出力は、イメージの再構成を表わすことと、
求められたパラメータを、トレーニングされたニューラルネットワークの出力値に設定することと
を有する請求項68に記載の方法。

【請求項72】 イメージを1組の求められたパラメータに換算する手段は、
ニューラルネットワークを規定することであって、該ネットワークへの入力イメージにおける点の座標であり、隠された層は複数の要素を含み、且つ該ネットワークの出力は、イメージにおける関連付けられた点の再構成を表わすことと、
ニューラルネットワークを、ネットワーク出力とイメージとの間の誤差が、イメージ内の全ての点について最小化されるようにトレーニングすることと、
求められたパラメータをトレーニングされたニューラルネットワークの隠された層の重みにセットすることと
を有する請求項68に記載の方法。

【請求項73】 データ処理のプロセスは、

- (i) 未処理反射率データを換算することと、
 - (i i) データの第2のイメージを生成すべく換算されたデータをプロットすることと、
 - (i i i) 第2のイメージを、このイメージを規定するパラメータを生成すべく多項数学関数で表現することと、
 - (i v) 該パラメータを参照サンプルにより生成されたパラメータと比較し、それによって、陽性、陰性または数量の結果が得られることと
- を有する請求項68に記載の方法。

【請求項74】 データは、

- (i) 光漏れを補正すべく反射率の読みを任意に補正することと、
 - (i i) 比例計量式を用いて未処理反射率データを換算することと、
 - (i i i) 換算されたデータをプロットすることにより、検査データの第2のイメージを生成することと、
 - (i v) 第2のイメージを多項数学関数で表現し、このイメージを規定するパラメータを生成することと、
 - (v) カーブについての線形回帰を解くことにより、走査されたイメージと第2のイメージとを比較することと、
 - (v i) 検証された結果を得るべくカーブフィッティングの結果により得られるパラメータを検証することと、
 - (v i i) 臨床サンプルのピーク高さを参照サンプルと比較することにより、前記検証された結果を、陽性または陰性に分類することと
- を有するプロセスにより処理される請求項68に記載の方法。

【請求項75】 データは、

- (v i i i) 検証された結果を、医療診断またはリスクアセスメントを生成すべく、判定支援システムに入力すること、
- をさらに有するプロセスにより処理される請求項74に記載の方法。

【請求項76】 データは、

- (v i i i) 結果を、医療診断またはリスクアセスメントを生成すべく、判定支援システムに入力すること、

をさらに有するプロセスにより処理される請求項68に記載の方法。

【請求項77】 検査ストリップは、記号体系をさらに備えた請求項50に記載のシステム。

【請求項78】 記号体系は、アッセイの成果または結果に結びついた情報を備えた請求項50に記載のシステム。

【請求項79】 記号体系は、バーコードである請求項50に記載のシステム。

【請求項80】 記号体系を読み取る読み取り装置をさらに具備する請求項50に記載のシステム。

【請求項81】 検査によるデータを解析するための読み取り装置はまた、検査装置上の記号体系を読み取るべく適合されている請求項50に記載のシステム。

【請求項82】 記号体系をデコードするためのソフトウェアをさらに備えた請求項50に記載のシステム。

【請求項83】 アッセイは、免疫アッセイである請求項3に記載の方法。

【請求項84】 読み取り装置は、アッセイ検査ストリップおよび前記検査ストリップ上に刷り込まれ、刻設されまたは添設された記号体系を読み取るように適合されている請求項3に記載の方法。

【請求項85】 面は、免疫アッセイ検査ストリップを有する請求項11に記載の方法。

【請求項86】 アッセイストリップは、アッセイ、それについての試薬の結果、または検査サンプルに帰結するデータに結びつく記号体系を有し、且つ該方法はさらに記号体系を読み取ることをさらに含む請求項14に記載の方法。

【請求項87】 適合は、読み取り装置を、検査装置に対するその高さに調整することを許容する請求項84に記載のシステム。

【請求項88】 如何なるアッセイシステムに対する制御をも展開し且つ使用する方法であって、

アッセイの複数の検査の実行を解析し且つ該検査の実行の結果を得ることと、
結果を、結果のタイプによって分類することと、

各タイプの結果を表わすまたはその前兆となるパターンを識別することと
を有する方法。

【請求項89】 検査を実行し、且つその結果内に含まれるパターンを識別
することと、

識別されたパターンに基づいて検査結果を分類することと
をさらに有する請求項88に記載の方法。

【請求項90】 検査結果は、識別されたパターンからの偏差に基づいて病
気として分類される請求項88に記載の方法。

【請求項91】 分類は、パターン認識手段によりもたらされる請求項88
～90のいずれか一項に記載の方法。

【請求項92】 パターン認識手段は、カーブフィッティング処置またはニ
ューラルネットワークである請求項88～91のいずれか一項に記載の方法。

【請求項93】 パターンは、カーブである請求項88に記載の方法。

【請求項94】 アッセイにより得られるデータを、該アッセイの期待され
る結果に基づいて所定の数学的関数にフィットさせることと、

データを、実際のデータと期待されたデータとの間の適合の質に基づいて受け
入れまたは拒絶することと

を有する請求項88に記載の方法。

【請求項95】 データ処理のプロセスのステップ(b)は、

(i) 未加工反射率データを換算することと、

(i i) データの第2のイメージを生成すべく換算されたデータをプロットす
ることと、

(i i i) 第2のイメージを、このイメージを規定するパラメータを生成すべ
く多項数学関数で表現することと、

(i v) 得られた前記パラメータを検証することであって、該検証は、アッセ
イにより得られたデータを、特定のアッセイについての期待される結果に基づく
所定の数学的関数にフィッティングすることにより達成されることと、前記デー
タを、実際のデータと期待されたデータとの間の適合の質に基づいて受け入れま
たは拒絶することと、

(v) パラメータを参照サンプルにより生成されたパラメータと比較し、それによって、陽性、陰性または数量の結果が得られることとを有する請求項68に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 G06F19/00 G01N21/00		International Application No. PCT/US 99/02282
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 G06F G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 27490 A (BASE TEN SYSTEMS INC) 8 December 1994 (1994-12-08)	1
Y	page 1, line 1 - page 7, line 25	2-4
A		87
X	EP 0 644 414 A (HITACHI LTD) 22 March 1995 (1995-03-22)	57, 58
Y	column 3, line 22 - column 5, line 56	19, 62
A		54
Y	US 5 304 468 A (PHILLIPS ROGER ET AL) 19 April 1994 (1994-04-19)	2-4, 19,
A	column 3, line 48 - column 11, line 32; figures 1-4	62
		28, 44,
		54, 82, 87
A	EP 0 387 630 A (MILES INC) 19 September 1990 (1990-09-19)	87
	page 4, line 30 - page 5, line 7	
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 July 1999		Date of mailing of the international search report 13/07/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schenkels, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 99/02282

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 321 492 A (DETWILER PAUL S ET AL) 14 June 1994 (1994-06-14) column 1, line 13 - column 3, line 9 -----	1, 28, 44, 54, 82

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 99/02282

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9427490 A	08-12-1994	US 5594637 A	14-01-1997
		AT 172561 T	15-11-1998
		AU 7015694 A	20-12-1994
		CA 2163082 A	08-12-1994
		DE 69414108 D	26-11-1998
		DE 69414108 T	06-05-1999
		EP 0700542 A	13-03-1996
		JP 9500290 T	14-01-1997
		US 5492117 A	20-02-1996
		US 5796759 A	18-08-1998
EP 0644414 A	22-03-1995	JP 7055688 A	03-03-1995
		JP 7113738 A	02-05-1995
		US 5715182 A	03-02-1998
US 5304468 A	19-04-1994	US 5179005 A	12-01-1993
		US 4935346 A	19-06-1990
		AU 3375789 A	02-11-1989
		CA 1337682 A	05-12-1995
		DK 204289 A	29-10-1989
		GR 89100286 A,B	31-01-1990
		JP 1318963 A	25-12-1989
		PT 90386 A,B	10-11-1989
		US 5426032 A	20-06-1995
		US 5563042 A	08-10-1996
		US 5843692 A	01-12-1998
		AT 96179 T	15-11-1993
		AT 174687 T	15-01-1999
		AT 172538 T	15-11-1998
		AT 172499 T	15-11-1998
		AU 603821 B	29-11-1990
		AU 7675887 A	18-02-1988
		CA 1301604 A	26-05-1992
		CN 1011919 B	06-03-1991
		CN 1050930 A,B	24-04-1991
		CN 1116307 A	07-02-1996
		DE 3752229 D	26-11-1998
		DE 3752229 T	02-06-1999
		DE 3752230 D	26-11-1998
		DE 3752230 T	06-05-1999
		DE 3752241 D	28-01-1999
		DE 3752241 T	17-06-1999
		DE 3787851 D	25-11-1993
		DE 3787851 T	21-04-1994
		DK 91594 A	05-08-1994
		DK 157092 A	29-12-1992
		DK 157192 A	29-12-1992
		DK 419187 A	14-02-1988
		EP 0256806 A	24-02-1988
		EP 0479394 A	08-04-1992
		EP 0473241 A	04-03-1992
		EP 0656423 A	07-06-1995
		EP 0816849 A	07-01-1998
		ES 2046985 T	16-02-1994
		ES 2126562 T	01-04-1999
		ES 2121766 T	16-12-1998
		ES 2124490 T	01-02-1999
		FI 873356 A,B,	14-02-1988

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 99/02282

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5304468 A		FI 942818 A, B,	14-06-1994
		FI 951491 A	29-03-1995
		GR 3026514 T	31-07-1998
		IE 64442 B	09-08-1995
		JP 2589053 B	12-03-1997
		JP 7067698 A	14-03-1995
		JP 2107205 C	06-11-1996
EP 0387630 A	19-09-1990	AU 622293 B	02-04-1992
		AU 5122190 A	29-11-1990
		CA 2010165 A	13-09-1990
		JP 2278142 A	14-11-1990
US 5321492 A	14-06-1994	AT 171273 T	15-10-1998
		AU 653105 B	15-09-1994
		AU 4422093 A	14-04-1994
		CA 2100735 A	08-02-1994
		DE 69321114 D	22-10-1998
		DE 69321114 T	04-03-1999
		EP 0636878 A	01-02-1995
		ES 2121037 T	16-11-1998
		JP 6213806 A	05-08-1994

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者 マーティネス, リカルド
アメリカ合衆国、カリフォルニア・95060、
サンタ・クルーズ、ツリー・フロッグ・レイ
ン・110

(72)発明者 マーゾルフ, ゲイル
アメリカ合衆国、カリフォルニア・95014、
キューパーチノ、ケントウッド・アベニュー・1138

(72)発明者 ボン, ロナルド
アメリカ合衆国、カリフォルニア・95129、
サン・ホセ、パレスウッド・コート・4935

(72)発明者 ジョーンズ, リン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94040、
マウンテン・ビュウ、フランクリン・アベ
ニュー・13175

(72)発明者 ハサ, ロバート・オー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94089、
サニーベイル、ラ・ロツシエル・テラス・
1164-エイ

(72)発明者 ネメク, エドワード
アメリカ合衆国、ジョージア・30097、デ
ュルス、ステートリイ・オーク・レイ
ン・3560

(72)発明者 セニエイ, アンドリュウ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・92037、
ラ・ホーヤ、エル・カミノ・デル・テア
トロ・1740

(72)発明者 デジーノ, デュアン・デイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・92037、
ラ・ホーヤ、オリート・コート・2015